



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TRABAJO FIN DE ESTUDIOS

Título

Terapia larval en el proceso de curación de heridas crónicas:
revisión de la literatura

Autor/es

ALBA SANZ DÍAZ

Director/es

JOSÉ JAVIER SOLDEVILLA AGREDA

Facultad

Escuela Universitaria de Enfermería Antonio Coello Cuadrado

Titulación

Grado en Enfermería

Departamento

ENFERMERÍA

Curso académico

2019-20



Terapia larval en el proceso de curación de heridas crónicas: revisión de la literatura, de ALBA SANZ DÍAZ

(publicada por la Universidad de La Rioja) se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported.

Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.

© El autor, 2020

© Universidad de La Rioja, 2020

publicaciones.unirioja.es

E-mail: publicaciones@unirioja.es

TRABAJO FIN DE GRADO



**UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA**

GRADO EN ENFERMERÍA
UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

AUTORA: Alba Sanz Díaz

TERAPIA LARVAL EN EL PROCESO DE CURACIÓN DE HERIDAS CRÓNICAS: REVISIÓN DE LA LITERATURA

“MAGGOT THERAPY IN CHRONIC WOUNDS
HEALING PROCESS: LITERATURE REVIEW”

TUTOR: J. Javier Soldevilla Ágreda

Logroño, 13 de Mayo de 2020

Curso 2019-2020 - Convocatoria extraordinaria

ÍNDICE

1. RESUMEN / PALABRAS CLAVE – ABSTRACT / KEY WORDS	2
2. INTRODUCCIÓN	4
3. OBJETIVOS.....	8
4. METODOLOGÍA.....	9
4.1. TIPO DE ESTUDIO	9
4.2. CRITERIOS DE BÚSQUEDA	9
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	11
4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	11
4.5. CRITERIOS DE CALIDAD.....	11
4.6. RESULTADOS	11
5. DISCUSIÓN	13
5.1. HISTORIA DE LA TERAPIA LARVAL	13
5.2. MECANISMOS DE ACTUACIÓN DE LAS LARVAS EN LA TERAPIA	15
5.3. CARACTERÍSTICAS DE LA TERAPIA LARVAL: INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS.	17
5.4. APLICACIÓN DE LA TERAPIA LARVAL.	21
5.5. REGULACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LAS LARVAS PARA SU USO EN LA CLÍNICA	25
5.6. LA TERAPIA LARVAL: COMPARACIÓN CON OTROS TRATAMIENTOS DE USO CONVENCIONAL	29
5.7. BARRERAS SOCIALES: PACIENTES Y PROFESIONALES DE LA SALUD	33
6. CONCLUSIONES.....	36
7. BIBLIOGRAFÍA.....	37
ANEXO I: TABLA DETALLADA SOBRE LOS ARTÍCULOS UTILIZADOS.	1

RESUMEN / PALABRAS CLAVE

Objetivo: Recopilar y analizar información científica sobre el uso de la terapia larval en el proceso de curación de heridas crónicas.

Metodología: Revisión bibliográfica. Bases de datos utilizadas: Dialnet, Cochrane, Pubmed, Cuiden, Jábega (UMA), Mendeley, Scopus Y Lilacs. 39 artículos fueron seleccionados siguiendo los criterios de inclusión, entre ellos casos clínicos, artículos de revisión, revisiones sistemáticas, estudios de cohorte retrospectivos, estudios prospectivos y meta - análisis.

Resultados: La terapia larval es una forma de tratamiento que emplea larvas de mosca de la especie *Lucilia sericata*, y que podría ejercer un papel importante en la curación de heridas crónicas dada su actividad desbridante, antimicrobiana, de eliminación de biofilm y estimuladora de la cicatrización. Está indicada principalmente en heridas infectadas que contengan tejido necrótico y/o esfacelado. No es de utilidad en heridas con escaras secas y duras. Precisa especial atención en cavidades corporales que expongan órganos y grandes vasos. Puede conllevar efectos adversos siendo los más comunes el dolor, el picor y la fuga de estas, generando un posible rechazo por parte de los pacientes y profesionales sanitarios.

Conclusiones: los mecanismos de acción de la terapia larval influyen en el proceso de curación de heridas de largos periodos de evolución, contribuyendo especialmente en el desbridamiento del tejido necrótico y en la reducción de la carga bacteriana. Se utiliza en dos formatos: de forma libre o confinadas, y su uso en España está permitido en estudios de investigación y en algunos pacientes como terapia de uso compasivo. Es necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos que aporten un mayor grado de evidencia sobre su uso en el tratamiento de heridas crónicas.

Palabras clave: “Terapia larval”, “Biocirugía”, “Larvas”, “Heridas crónicas”, “Úlceras”, “Terapia de desbridamiento larval”

ABSTRACT / KEYWORDS

Objective: collect and analyze scientific information about maggot therapy used in wound healing process.

Methods: literature review. Database used: Dialnet, Cochrane, Pubmed, Cuiden, Jábega (UMA), Mendeley, Scopus and Lilacs. 39 articles were selected, following the inclusion criteria, including clinical cases, review articles, systematic reviews, retrospective cohort studies, prospective studies, and meta-analysis.

Results: Maggot therapy is a form of treatment that uses fly larvae *Lucilia sericata*, which could play a key role in chronic wound healing due its debriding, antimicrobial, biofilm removal and healing stimulation activity. It is mainly suitable on infected wounds that have sloughy/necrotic tissue. It is useless in wounds with hard and compact necrotic eschars. Also needs to be closely monitored when used in body cavities that expose organs and blood vessels. It may have side effects as well as pain, itchiness and larvae leakage meaning a possible non-acceptance by patients and health professionals.

Conclusions: Maggot therapy treatment do have influence in chronic wound healing process, especially due to its debridement activity and its capability of reducing the bacterial burden. There are two ways of use: loose larvae or bagged larvae, and its use in Spain is permitted on research studies and on some patients as compassionate use therapy. It is necessary to carry out new clinical trials that provide better levels of evidence about its use in this scope.

Key Words: “Maggot Therapy”, “Biosurgery”, “Maggots”, “Chronic wounds”, “Ulcers”, “Maggot Debridement Therapy”.

1. INTRODUCCIÓN

En condiciones normales, la piel actúa como una barrera física de protección contra daños ambientales y ayuda al organismo a mantener la homeostasis. Cualquier alteración de la integridad de la estructura cutánea puede desencadenar infecciones patológicas o pérdida de fluidos corporales (1). Las heridas se dividen en dos grupos principales: heridas agudas y heridas crónicas. Las primeras son ocasionadas por un repentino daño del tejido, como el que conlleva un traumatismo. En contraste, las heridas crónicas, como por ejemplo las úlceras de miembros inferiores, normalmente tienen una causa subyacente como la diabetes mellitus o una insuficiencia venosa (2).

Cuando se produce una herida, el organismo pone en marcha de forma inmediata una serie de mecanismos: celular y químico, buscando la restitución del tejido lesionado hasta conseguir su curación. Este proceso pasa por dos fases: la cicatrización y la epitelización (3). Durante la cicatrización normal de las heridas ocurren fenómenos complejos de quimiotaxis, división celular, neovascularización y síntesis de componentes de una nueva matriz extracelular, así como de formación y remodelación del tejido cicatrizal (4), resumiendo este proceso en cuatro fases: hemostasis, inflamación, proliferación y remodelación (4). En la fase de epitelización, el objetivo es el desarrollo de nuevo epitelio. Normalmente, estas fases del proceso de curación progresan de forma rápida y fluida, una detrás de otra (5) pero, en el caso de las heridas crónicas, el proceso de cicatrización está alterado en una o más de sus fases, generalmente en la inflamatoria o en la proliferativa (4) lo que puede provocar una cascada de respuestas anormales de los tejidos (6) como la prolongación de la fase inflamatoria, un incremento en la producción de metaloproteasas, degradación de la matriz extracelular, y un retraso en la migración celular y en la formación del tejido conectivo (7).

Según el Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP), podemos definir las heridas crónicas o úlceras cutáneas como “toda lesión de la piel con una escasa o nula tendencia a la cicatrización, mientras se mantenga la causa que la produce” (7). Otros autores las definen como la pérdida de sustancia de la piel debida a una causa local o sistémica, y es por esto por lo que, para su curación, además del tratamiento local hay que tratar la causa intrínseca que las origina (3). Pueden ser debidas a numerosos factores, tales como enfermedades crónicas, insuficiencias vasculares, edad avanzada, defectos neurológicos, deficiencias nutricionales y a factores locales como infecciones, presión, cizalla, humedad, fricción o edema (6). Son consideradas heridas crónicas aquellas heridas quirúrgicas abiertas en las que se precise un cierre por segunda intención, úlceras por presión, úlceras venosas, úlceras arteriales, úlceras neuropáticas (pie diabético), otras úlceras crónicas de baja prevalencia (calcifilaxis, epidermólisis bullosas, lesiones neoplásicas...), heridas quirúrgicas cronificadas, y quemaduras de evolución crónica (7). Algunas como las

úlceras por presión, las úlceras diabéticas y las de etiología vascular están asociadas a una alta morbilidad y, en menor grado mortalidad (8).

Este tipo de lesiones afectan en varios niveles: a los propios individuos, incidiendo sobre su calidad de vida, disminuyendo su autonomía y su autoestima, y generando un riesgo elevado de complicaciones directas e indirectas en su estado de salud, provocando así un aumento del riesgo de muerte prematura; a la sociedad, conllevando estas a una incapacidad para la actividad laboral y significando un atentado contra los derechos de los ciudadanos al permitir que estas, a sabiendas de cómo evitarlas en la mayor parte de los casos, se produzcan como consecuencia de una inadecuada atención; y finalmente al propio Sistema de Salud, aumentando sus costes, arriesgando la posible diseminación de gérmenes multirresistentes, y generando repercusiones legales a instituciones y profesionales por inadecuada o inexistente prevención y tratamiento (7).

El 5º Estudio Nacional de Prevalencia de Lesiones por Presión (LPP) y otras Lesiones Relacionadas con la Dependencia (LCRD) realizado en 2017 por el GNEAUPP, obtuvo información de un total de 13.639 pacientes hospitalizados procedentes de 554 unidades pertenecientes a 70 hospitales españoles (de todas las Comunidades Autónomas, excepto Navarra y Melilla). En estudios anteriores, los datos se recogían englobando varios tipos de lesiones con diferentes etiologías en un único grupo denominado úlceras por presión. En este último estudio, por primera vez, se recogieron datos epidemiológicos de forma diferenciada de las distintas LCRD (presión, fricción, humedad, laceraciones y lesiones combinadas) en las unidades hospitalarias. Debido a esto, la primera impresión en los resultados obtenidos fue que la prevalencia de LPP en hospitales había disminuido ligeramente en 2017 (7%) respecto al anterior estudio de 2013 (7,87%). Sin embargo, hay que considerar que en el estudio de 2013, como ya se ha comentado, bajo la denominación de úlceras por presión se incluían los diferentes tipos de lesiones, por lo que sería más apropiada su comparación con la prevalencia de cualquier tipo de LCRD en 2017, que fue de 8,7% (9). Las heridas crónicas son, por lo tanto, una dolencia de importancia médica que afecta a un porcentaje considerable de la población adulta, y que tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida, especialmente de los adultos mayores (10).

Las úlceras venosas en extremidades inferiores constituyen la causa más frecuente de consulta por heridas crónicas, y su prevalencia en la población adulta se encuentra entre el 1 y el 3%. Se caracterizan por ser heridas localizadas en los maléolos (particularmente internos), de bordes irregulares con lecho congestivo o necrótico, dolorosas, malolientes y altamente exudativas. Los pacientes suelen acudir con tiempos de evolución prolongados y disminución en la calidad de vida por dolor, discapacidad, mal olor e infecciones de repetición (11,12). Su prevalencia aumenta con la edad, y se ha estimado que está presente en un 1.7% de la población por encima de los 65 años en Reino Unido (12). Casi todos los aspectos de la vida diaria pueden ser afectados negativamente por la experiencia de vivir con una úlcera en la pierna ya que, además de lo citado anteriormente, también afecta al estado de ánimo de los pacientes. Además, la necesidad de tratamiento continuo debido a las visitas regulares del personal de enfermería para los

cambios de apósitos y vendajes, tiene como consecuencia una reducción de las actividades sociales (12).

Según algunos autores, los pacientes con diabetes poseen un riesgo anual entre 2 y 5 % de desarrollar úlceras en los miembros inferiores y, durante toda su vida, este porcentaje asciende a un 15% (10), siendo este calculado entre una población mundial de 200 millones de pacientes diabéticos y manifestando una situación muy preocupante dada la elevada incidencia de amputaciones de miembros inferiores debidas a esta afección. De hecho, se postula que hasta el 84% de dichos procedimientos fue motivado por úlceras de pie diabético (2). En Estados Unidos, entre 60.000 y 70.000 amputaciones anuales se realizan por esta causa. Según los datos, casi un 15% de todos los pacientes diabéticos tiene una o más úlceras en pie, y entre un 15-25% precisan finalmente amputación (13). Además, otro tipo frecuente de herida crónica ya aludido anteriormente, son las úlceras por presión, consideradas una de las complicaciones más comunes de lesiones que afectan el sistema motor, el sensorial y cognitivo (10).

Un paso importante en la asistencia en el progreso de las heridas crónicas hasta su curación es la preparación del lecho de la herida (14), que aborda los factores que contribuyen a la cronicidad de las heridas incluidas las enfermedades subyacentes, e identifica medidas para eliminar las barreras para la curación. Tiene como objetivo eliminar el tejido necrótico de la herida, así como normalizar la inflamación, reestablecer el equilibrio de humedad y apoyar al movimiento y migración de las células, elementos esenciales para la cicatrización de la herida. Con la finalidad de unificar estos términos que componen la preparación del lecho de la herida, y hacerlos disponibles en un lenguaje orientado a la práctica, se introdujo por el Dr. Falanga hace algunos años el acrónimo TIME, cuyo significado atiende a las palabras anglosajonas "*Tissue (non – viable)*", o eliminación del tejido no viable; "*Infection or Inflammation*", o control de la carga bacteriana; "*Moisture*", o control de la humedad; y "*Edge of wound (non - advancing)*" o bordes de la herida estancados (15).

En este concepto y en primer lugar se encuentra el desbridamiento, cuya finalidad es la eliminación del tejido desvitalizado, incluyendo esfacelos y escaras (14), disminuyendo la carga bacteriana y aquellos restos necróticos que retrasan el proceso de curación, y facilitando así la función celular (10). Hay un amplio número de métodos de desbridamiento existentes, los cuales pueden ser clasificados como quirúrgicos, autolíticos, mecánicos, enzimáticos (16) y biológicos (14). La Biocirugía, Larvaterapia o Terapia Larval (TL) puede ayudar en la curación de las heridas mediante el desbridamiento, tanto mecánico por medio de sus "ganchos bucales" y sus cuerpos ásperos que erosionan el tejido necrótico, como bioquímico, secretando una mezcla de enzimas proteolíticas (tripsina y quimiotripsina colagenasa) que lisan el tejido no viable, haciéndolo más fácilmente digerible por las larvas (14).

No obstante, el tratamiento de las heridas crónicas requiere una mirada multidisciplinaria hacia los diferentes factores que afectan a su curación, como la humedad, la presión, la infección, el tejido necrótico, la edad, el estado nutricional y las enfermedades

concomitantes (10). Además, debemos tener en cuenta que el arsenal de antibióticos existente ha dejado de ser tan efectivo en el control de infecciones de la piel y del tejido blando, debido al número creciente de bacterias multirresistentes (17) y a la frecuente aparición de biopelículas, y es por esto por lo que la terapia larval podría constituir una estrategia terapéutica destinada a realizar un adecuado desbridamiento del tejido no viable, y a solucionar otros problemas clínicos que impiden o retrasan la cicatrización de las heridas crónicas (4). En este trabajo, se recopilará información algunos estudios que valoran los efectos de esta terapia, y su influencia en el proceso de curación de las heridas crónicas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

- Recopilar y analizar información científica sobre el uso de la terapia larval en el proceso de curación de heridas crónicas.

2.2. Objetivos específicos

- Describir en qué consiste la terapia larval y analizar su uso a lo largo de la historia.
- Desarrollar las distintas formas de aplicación de la terapia y aspectos a tener en cuenta a la hora de su empleo en el proceso de curación de heridas crónicas.
- Identificar las formas de obtención y la regulación de esta terapia, especialmente en España.
- Comparar el uso de la terapia larval frente a otros métodos convencionales aplicados para el tratamiento de heridas crónicas.

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de estudio

El presente trabajo consiste en una revisión de la literatura, para la cual se ha realizado una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos, como son: DIALNET, COCHRANE, PUBMED, CUIDEN, JÁBEGA (UMA), MENDELEY, SCOPUS y LILACS.

La búsqueda fue realizada desde el diciembre de 2019 hasta febrero de 2020, y las palabras clave utilizadas fueron: “*Maggot Therapy*”, “*Larvaterapia*”, “*Biosurgery*”, “*Larvas*”, “*Heridas crónicas*”, “*Úlceras*”, “*Maggot Debridement Therapy*”. No existe término MESH con las siguientes palabras claves por lo que se buscó en texto libre. Algunas de estas palabras fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT para la obtención de los artículos más relevantes.

3.2. Criterios de búsqueda

Tabla 1. Criterios de búsqueda

Base de Datos	Cadena de búsqueda	Filtro	Periodo
DIALNET	“Larvas de mosca” AND “heridas crónicas”	All Fields Texto Completo	2007 - 2019
	“Biosurgery”		2016 - 2019
	“Larvas” AND “Heridas”	Texto Completo Ciencias de la Salud	2004 - 2019
COCHRANE	“Maggot Therapy”	Free full Text	1999 - 2019
	“Maggot Debridement Therapy”	Language: English; Spanish, Portuguese	
PUBMED	“Maggot Therapy” AND “Chronic Wounds”	All Fields Free Full Text	2000 - 2019

	"Maggot" AND "Debridement"	Free Full Text Humans	2000 - 2019
	"Biosurgery" AND "Maggot therapy" OR "Maggot debridement therapy"		
CUIDEN	"Larvas" AND "Heridas"	Open Access Idiomas: Español, Inglés y Portugués	2007 - 2019
JÁBEGA	"Larvaterapia"	Open Access	2009-2019
	"Maggot Therapy"	Idiomas: Español, Inglés y Portugués	
	"Maggot Therapy"	Materia: "Wound Healing"	
MENDELEY	"Maggot Therapy"	Open Access	2000-2019
	"Biosurgery"	Language: English, Spanish or Portuguese	
SCOPUS	"Maggot Therapy" OR "biosurgery"	Open Access Language: English, Spanish	2007-2019
LILACS	"Larvaterapia" AND "Heridas Crónicas"	Open Access Full Text	2009-2019
	"Maggot debridement therapy" NOT "Veterinary"	Language: English, Spanish or Portuguese Past 10 Years	

Fuente: Elaboración propia.

3.3. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión utilizados han sido los siguientes:

1. Todo tipo de artículos publicados en revistas científicas (revisiones bibliográficas, estudios clínicos, metaanálisis, estudios de cohorte, estudios de caso...)
2. Fechas: no se ha establecido un periodo concreto de fechas. No obstante, se ha priorizado en la selección de aquellos artículos publicados en los últimos 10 años.
3. Artículos que aporten información sobre la Terapia Larval en cualquier tipo de herida crónica.
4. Estudios realizados en humanos.
5. Idioma: Español, Inglés y Portugués.

3.4. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión empleados han sido:

- Estudios que no traten sobre la Terapia Larval aplicada en heridas crónicas, en humanos.
- Artículos que no estuvieran en idioma Español, Inglés o Portugués.

No se ha excluido la literatura gris debido a que mucha información sobre la obtención, la cadena de suministro y la forma de aplicación de las larvas en la terapia se encuentra en páginas web de proveedores y folletos informativos.

3.5. Criterios de calidad

No se aplica ningún criterio de calidad en esta revisión.

3.6. Resultados

En primer lugar, se realizó una búsqueda en Dialnet, donde los resultados obtenidos aplicando los criterios de búsqueda reflejados en la Tabla 1 y sumando los resultados de las tres cadenas de búsqueda realizadas, fueron 69 artículos. De estos, se excluyeron aquellos que no cumplían los criterios y que, además, no abordaban el tema en cuestión. Se eliminaron así 63 artículos, quedando 6 que se utilizaron en el trabajo. En Cochrane, se obtuvieron un total de 46 artículos, que tras pasar por los mismos filtros que los mencionados anteriormente, además de ser excluidos también aquellos artículos repetidos tras ser seleccionados en la base de datos anterior, por lo que los artículos utilizados se vieron reducidos a 5. En Pubmed se obtuvieron un total de 139 artículos, de los cuales finalmente quedaron 7 artículos. En la base de datos Cuiden, se obtuvieron 6

artículos a priori, siendo 2 de ellos los escogidos. En el buscador Jábega, catálogo de la biblioteca de la Universidad de Málaga se encontraron 46 artículos, de los cuales tan sólo 4 fueron elegidos por las razones anteriores. En Mendeley, fueron 569. No obstante, esta plataforma únicamente mostraba 100 de esos resultados, por lo que consideramos que los resultados de la búsqueda fueron 100 artículos, de los cuales 11 fueron finalmente seleccionados y utilizados. En Scopus se encontraron 69 artículos, y se escogieron 2. Por último, en Lilacs se obtuvieron 72 artículos en total, y tras realizar el mismo proceso que en el resto de las bases de datos, se mantuvieron 2 artículos. Este proceso se ve reflejado en la Figura 1 descrita a continuación.

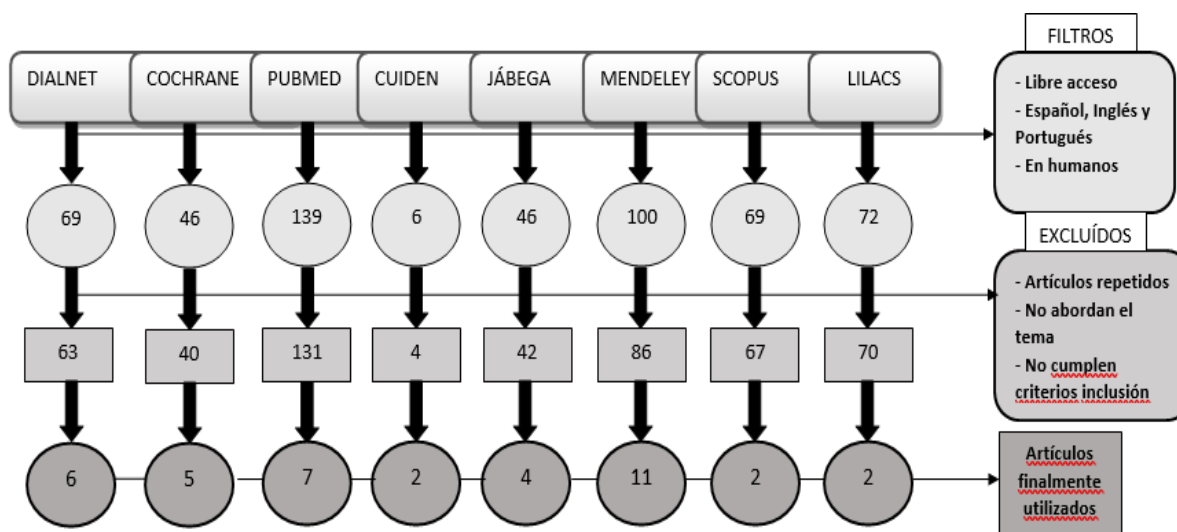


Figura 1. Diagrama de flujo: Proceso de selección de artículos. Elaboración propia

En total, se utilizaron 39 artículos procedentes de las bases de datos anteriormente citadas. Estos artículos se encuentran recopilados en una tabla de forma detallada en el Anexo 1.

También se llevó a cabo la una entrevista semiestructurada a Magda Esteve, Product Development de laboratorios SDO Medical, único proveedor de larvas para la terapia en España, en la que se plantearon una serie de preguntas abiertas preparadas previamente, y se realizaron algunas de forma espontánea a medida que avanzaba el trabajo. Esta entrevista se llevó a cabo de forma telemática por correo electrónico.

4. DISCUSIÓN

4.1. Historia de la Terapia Larval

El uso de larvas en el tratamiento de heridas es un método utilizado desde tiempos remotos. La primera referencia escrita conocida fue asentada en el Antiguo Testamento, donde se cita la infestación por larvas de mosca como medida terapéutica (2) y en el Hortus sanitatis, manual médico publicado en Maguncia, Alemania, en 1491 (4). Existen también evidencias que han documentado esta práctica entre los sanadores de diversas culturas, entre ellas los aborígenes *Ngemba* de Nueva Gales del Sur, la tribu *Hill* del norte de Myanmar, e incluso los Mayas, quienes empapaban telas con sangre de ganado y las exponían al sol para que los vendajes se llenaran de larvas antes de aplicarlos en ciertas heridas (2,18).

El primer médico en percibir los efectos beneficiosos de los gusanos en el proceso de curación de heridas crónicas fue un cirujano francés, Ambroise Paré (1510-1590) (4,19). Paré, médico personal de Carlos IX y Enrique II (4) y encontrándose al servicio del ejército francés, observó en la batalla de St. Quentin (1557) que, cuando las heridas supurativas se encontraban infestadas de gusanos, estas curaban antes (14). No obstante, el momento crucial en su experiencia con la biocirugía se dio durante la observación de un paciente con una herida severa en la cabeza, donde las larvas contribuyeron de forma significativa a su recuperación. Tras esto, Paré permitió su presencia dentro de heridas abiertas, considerándolas un factor que aceleraba el proceso de curación (19).

Posteriormente, en el siglo XVIII, el barón Dominique-Jean Larrey, médico de los ejércitos de Napoleón advirtió que, durante la campaña de Siria, las larvas de mosca colonizaban las heridas y eliminaban el tejido necrótico, dejando el tejido sano intacto (14). Además, describió que la curación se producía de forma acelerada y que las heridas se mantenían no infectadas durante la presencia de las larvas (2,18). John Forney Zacharias (1837–1901), un cirujano Estadounidense durante la Guerra civil americana, fue el primero en documentar de forma oficial la terapia larval (14,19) y William Williams Keen (1837 - 1932), cirujano del ejército de Norte, también relató la presencia de larvas de mosca en heridas y se percató de que no tenían ningún efecto perjudicial, a pesar de la consideración de los gusanos en ese momento como “sucios” e inductores de infecciones (18). No obstante, la teoría microbiana desarrollada por Robert Koch y Louis Pasteur durante la segunda mitad del siglo XIX finalmente detuvo cualquier disposición de los médicos para aplicar materia contaminada a una herida abierta, y para finales de siglo, apenas quedaban médicos que apoyaran el uso de larvas para sus pacientes (18).

No obstante, el verdadero pionero del uso de la terapia larval fue William Baer, profesor de ortopedia en la Escuela de Medicina Johns Hopkins, de Maryland (4). Baer, en su época de estudiante durante la Primera Guerra Mundial, atendió a soldados con heridas

caracterizadas por estar infestadas de gusanos y que, curiosamente, sanaban rápidamente (4). Después de observar estos efectos en los soldados, inició el uso metódico de la terapia larval con un estudio en 89 pacientes, publicando posteriormente en sus resultados un 90% de éxito (3). Desafortunadamente, las larvas se encontraban contaminadas y algunos de sus pacientes fallecieron por tétanos y gangrena gaseosa (14) al contraer infecciones secundarias por *Clostridium tetani* y *Clostridium perfringens* (4,20). Baer identificó este problema y comenzó a desarrollar métodos de desinfección y de cría aséptica eficaces (20), con la finalidad de producir larvas estériles. Una vez lo consiguió, esta terapia comenzó a difundirse hasta en más de 300 hospitales de Estados Unidos y Canadá (4). En 1929, Baer publicó sus resultados preliminares y, su trabajo completo sobre la terapia con gusanos fue publicado tras su muerte en 1931, en el que se incluía el uso de esta terapia en más de 100 niños con osteomielitis y heridas problemáticas en tejidos blandos (17). Para 1934, los Surgical Maggots™ comercializados por Lederle Laboratories eran utilizados por más de 1000 cirujanos (21).

El descubrimiento de la penicilina, la aparición de las sulfamidas en los años cuarenta (4), y el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y de asepsia (3), hicieron que la terapia larval fuera paulatinamente cayendo en desuso, considerándose ya en 1950 (17) una herramienta anticuada (2) y rara vez utilizada, salvo en casos de extrema dificultad y frecuentemente en heridas incurables (20).

Una contribución significativa en la recuperación de la biocirugía en la actualidad se le atribuye a Ronald Sherman, empleado de la Escuela de Medicina Irvine de la Universidad de California, EE. UU (19), el cual retomó la Terapia Larval en los años 80 aplicando las larvas en heridas crónicas (4) y fue el primero en examinar, mediante un estudio prospectivo controlado, su uso en el tratamiento de úlceras por presión en pacientes con lesiones en la médula espinal (14) motivado por el aumento de las resistencias bacterianas a los antibióticos existentes (11) y la falta de eficacia de los tratamientos convencionales ante este tipo de heridas (4). Fue a partir de entonces y en la década de los 90 cuando se comenzó a difundir su uso en numerosos países como Reino Unido, Israel, Alemania, Suecia, Austria, Hungría, Suiza, Bélgica, Ucrania, Australia y Tailandia (3).

En 1996 fue fundada la Sociedad de Bioterapia Internacional (IBS), entidad que se reúne de forma anual en la Conferencia Internacional de Bioterapia (18), y que examina el papel de los organismos vivos en el proceso de curación de heridas (19), y a su vez pretende fomentar el conocimiento y su uso, así como su aceptación (3). Por último, en 2004, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó su empleo como tratamiento, y consideró a las larvas como “dispositivos médicos” cuyo uso en heridas debía estar justificado bajo prescripción (2), convirtiendo así a las larvas en el primer organismo vivo comercializado con fines terapéuticos en los Estados Unidos (14).

Este tratamiento se popularizó de tal forma que algunas compañías dedicadas a la producción de suministros para laboratorios comenzaron a criar y comercializar larvas

estériles de la especie de mosca más utilizada en la biocirugía, *Lucilia Sericata* (4). En la actualidad, la Terapia Larval está reconocida como un método de desbridamiento efectivo basado en la evidencia (20) y cada día tiene un número mayor de seguidores (19). En Reino Unido, la TL se utiliza principalmente cuando fallan otras terapias convencionales o cuando se considera el uso de desbridamiento no quirúrgico (14) como por ejemplo en úlceras venosas en extremidades inferiores tras ser tratadas con métodos convencionales, incluidos ciclos repetidos de antibióticos, pero estos han fracasado (18). El Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (National Institute for Health and Care Excellence) o NICE por sus siglas en inglés, propone considerar el uso de la TL en úlceras por presión, siempre y cuando el desbridamiento sea necesario, pero el quirúrgico esté contraindicado o la herida esté asociada a una insuficiencia vascular (14). En Irlanda, el Servicio Nacional de Salud (Health Service Executive) en su guía basada en la evidencia sobre el manejo de heridas incluye a la TL entre las opciones de técnicas de desbridamiento del tejido necrótico en las heridas, necesario para facilitar su proceso normal de curación (14).

4.2. Mecanismos de actuación de las larvas en la terapia

La TL consiste en la aplicación de larvas estériles de mosca en el lecho de heridas crónicas, principalmente de la especie *Lucilia Sericata* (3), aunque también pueden encontrarse de forma no tan común, larvas de la mosca *Lucilia Caprina* (13). Estos insectos depositan sus huevos en cadáveres en descomposición y en heridas necróticas y húmedas (22). Su ciclo de vida comprende cuatro estados: huevo, etapa larval (a su vez con tres estados), pupa y forma adulta (4). Los huevos se agrupan en una masa en lugares de ambiente húmedo y transcurridas 18-24 horas, eclosionan y comienza el primer estadio: larva (22). Las larvas se alimentan exclusivamente de tejido necrosado y/o esfacelado, dejando el tejido sano intacto y secretando a su vez enzimas proteolíticas que facilitan la digestión de los tejidos ingeridos, y desbridando así la herida (3) de una forma apenas agresiva (5).

El tercer estado de las larvas se ha considerado el adecuado en algunos estudios para su aplicación en las heridas debido a que es relativamente largo, y es en el que las larvas requieren una mayor ingesta de tejido necrótico con el objetivo de pasar a la siguiente fase y convertirse en pupa (23). Cuando estas maduran, dejan de alimentarse de la propia herida (13) y comienzan a buscar un lugar conveniente hacia donde migrar - normalmente un lugar seco (23)- con el objetivo de transformarse (6). Esto ocurre alrededor de tres días después de su aplicación en la herida por lo que, comúnmente, al tercer día las larvas pueden ser retiradas (4).

Según Sherman et al. (2009), numerosos estudios han demostrado que la TL es un método seguro y efectivo en una gran cantidad de heridas problemáticas en pacientes con o sin diabetes, incluyendo úlceras por presión, úlceras venosas en extremidades inferiores, y en variedad de heridas traumáticas, infecciosas y vasculares (17). Además, muchos estudios demuestran sus efectos antimicrobianos y su actividad promotora del

crecimiento. Otros en cambio no prueban estos efectos sino que siembran dudas sobre esta actividad (5). Pritchard et al. (2016) relacionaron los efectos de las larvas con cada uno de los elementos que componen el acrónimo TIME descrito por el Dr. Falanga sobre la preparación del lecho de la herida. El manejo de la herida a nivel del tejido (T) sería abordado por la actividad desbridante. El control de la infección (I) a través de la secreción y excreción (SE) de sustancias por parte de las larvas, las cuales tienen efectos antimicrobianos y son capaces de reducir la inflamación, eliminar e inhibir el biofilm y, como consecuencia, influyen en el exudado equilibrando la humedad que recibe la herida (M). Finalmente, las larvas también tienen la función de promover el crecimiento celular, favoreciendo la cicatrización de la herida en general, incluyendo sus bordes (E) (15). Estos mecanismos han sido descritos de forma individualizada por varios autores y, entre ellos se incluyen (17,24):

Desbridamiento: consiste en la eliminación de todo aquello que dificulte la cicatrización de la herida, especialmente esfacelos y tejido necrótico (25) presente en las heridas como consecuencia principal - en el caso de las heridas crónicas - de un aporte sanguíneo local insuficiente. Este tejido se compone en su mayoría de células muertas, material purulento, fibrina y otras proteínas que promueven la colonización bacteriana y el consecuente retraso e incluso inhibición de la cicatrización (4). Las larvas son necrófagas, por lo que se alimentan de este tejido (26) digiriéndolo de forma extracorpórea mediante la SE de enzimas digestivas como: carboxipeptidasas, collagenasa, serina proteasas (tipo tripsina y quimotripsina) y metaloproteinasa (6,19) que licúan el tejido necrótico, de forma que pueda ser posteriormente ingerido por las larvas (6,20). Además, una de sus características es que las larvas están recubiertas de unas espinas diminutas que, a medida que se desplazan por el tejido, van rozando el lecho y arrastrando los restos celulares a su paso como si de una lima se tratara, lo cual contribuye de forma significativa al desbridamiento (5). Gracias a este proceso, se consigue controlar en cierta medida la inflamación, se limita el mal olor (19) y se elimina únicamente el tejido afectado dejando el sano intacto, alcanzando zonas de la herida a las cuales no se podría llegar mediante el desbridamiento quirúrgico (24).

Desinfección, o efectos antibacterianos: Esta capacidad de la larvas para el control de infecciones superficiales ha ido variando a medida que han avanzado las investigaciones (19). Actualmente, puede explicarse a través de tres mecanismos: en primer lugar, la secreción de sustancias antibacterianas en el intestino de las propias larvas (26), donde se encuentra como comensal la bacteria *Proteus mirabilis* que secreta compuestos con acción antimicrobiana como el ácido fenilacético y fenilacetaldehído (3,4,22,26). En segundo lugar, también se produce la secreción de amoníaco (4,19,22,26) y carbonato cálcico, lo que aumenta el PH del medio dificultando el crecimiento bacteriano y ampliando la actividad de las enzimas proteolíticas (19). Y en tercer lugar, esta actividad también se puede explicar de la forma más sencilla: mediante la propia ingestión de las bacterias por parte de las larvas (24,26).

Estimulación de la cicatrización, por medio de la secreción de factores de crecimiento (26) y el movimiento continuo de las larvas sobre el lecho de la herida, que estimula la

neoangiogénesis y la granulación (20). Numerosos estudios señalan que las SE de las larvas sobre el lecho de la herida provocan una serie de reacciones enzimáticas que promueven su cicatrización (19,24). También actúan restringiendo la actividad de las células precursoras de la inflamación, la cual en ocasiones se convierte en interminable e impide el avance del proceso de curación (5) y son capaces de fragmentar el colágeno y la fibronectina, favoreciendo la reparación tisular (26). Entre estas sustancias se encuentran la urea y la alantoína, asociadas a propiedades cicatrizantes (3) y utilizadas en numerosos ungüentos (19). Además, las larvas son capaces de drenar el tejido, lo que confiere a la herida un mejor acceso al oxígeno y a las enzimas (19).

Inhibición y eliminación del Biofilm: el Biofilm es una comunidad organizada de bacterias que habitan en una matriz polimérica protectora en la superficie de las heridas (20) generada por numerosos agentes infecciosos que se encuentran con frecuencia en las heridas crónicas y que da como resultado el alargamiento de los tratamientos e incluso el fracaso de los mismos (24). Posee una alta resistencia a la penetración y a la actividad del sistema inmune humano, así como a los antibióticos, y su eliminación es un paso importante en la curación de las heridas (5,20). Las formas actuales de deshacerse de esta biopelícula según algunos expertos están basadas en erosionarla físicamente mediante el “raspado” o el “cepillado” de la misma (5,20) y su combinación con antibacterianos. Se ha observado que las larvas son capaces de degradar el biofilm formado por bacterias muy frecuentes en heridas crónicas como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. oxytoca*, *E. faecalis*, *E. cloacae* y *P. aeruginosa* (24), mediante el propio arrastre de sus cuerpos ásperos sobre la herida, la secreción de sustancias químicas que, además de disolverlo, también poseen la capacidad de inhibir su crecimiento (5) e incluso se ha atribuido esta actividad al hecho de que las larvas rompen la integridad de la matriz del biofilm, liberando las bacterias al medio y haciéndolas vulnerables al ataque del sistema inmune y los antibióticos (2). También se han encontrado estudios en los que se demuestra la erradicación total de ciertas bacterias multirresistentes, como *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM) en heridas de pacientes tratados con TL (11).

4.3. Características de la Terapia Larval: Indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos.

Indicaciones de la Terapia larval

Las recomendaciones generales describen el uso de la Terapia Larval en heridas que contengan esfacelos y/o tejido necrótico, en las que el tratamiento convencional no sea posible, no esté recomendado o se prevea que los beneficios tras su uso van a ser escasos (20), especialmente en aquellas en las que no se pueda aplicar técnicas de desbridamiento quirúrgico por la existencia de riesgos elevados o por rechazo del propio paciente (14,27). Además, su uso también está indicado en úlceras asociadas a pie diabético (22,27) como son las neuropáticas e isquémicas según el grado de afectación (22) y en numerosas úlceras no diabéticas tales como úlceras por presión (13,22), úlceras

trombóticas (13), heridas postraumáticas, en heridas profundas que han resultado refractarias a tratamientos convencionales y han acabado cronificándose (26), infecciones quirúrgicas, quemaduras de tercer grado, heridas infectadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y heridas con presencia de biofilm en su lecho (22).

En referencia a esto último la TL, según citan algunos autores, puede ser una buena estrategia si se utiliza junto con el uso de antibióticos, ya que puede generar beneficios adicionales en el tratamiento (2). No obstante, la terapia con larvas actúa desbridando de forma rápida y efectiva, así como eliminando la infección local contribuyendo a la disminución del empleo de antibióticos (8,26) - sobre todo en caso de que los pacientes se encuentren en riesgo por su uso o no los toleren (13) -, previenen ingresos hospitalarios y reducen la necesidad de visitas ambulatorias (8) lo cual disminuye en términos generales el consumo de recursos sanitarios por parte de los pacientes (8,26).

Ha sido mencionada también su aplicación en el tratamiento de la gangrena de Fournier y la fascitis necrotizante (2,14,18) en caso de que existan contraindicaciones clínicas o circunstanciales que impidan la intervención quirúrgica, siempre y cuando se realice junto con técnicas de desbridamiento quirúrgico (18). Otra forma interesante en la que se puede emplear la TL es como método diagnóstico. Mediante la determinación del tiempo que tardan las larvas en alimentarse del tejido necrótico, y estimando su ingesta diaria en 20-25 mg de tejido, se puede valorar la cantidad de tejido necrótico que contiene una herida. No obstante, este método es más utilizado en medicina forense que en la clínica (20).

Según algunos autores, la TL es un método relativamente económico (8) y con un importante coste-beneficio que hace que adquiera especial importancia en países en vías de desarrollo, donde además de escasez económica, también poseen más dificultades de acceso a métodos convencionales para el tratamiento de este tipo de heridas (26). Además, no se ha encontrado evidencia de que las larvas se vean afectadas por ningún antibiótico sistémico, quimioterapia o radioterapia, por lo que podrían seguir siendo útiles en pacientes con este tipo de tratamientos (18).

Contraindicaciones

Las contraindicaciones que se han recopilado de esta terapia son escasas comparadas con las indicaciones terapéuticas, pero deben tenerse en cuenta con el fin de evitar posibles riesgos. En primer lugar, en este apartado se incluyen aquellas heridas que no contengan tejido necrótico o que presenten signos de encontrarse en fase de granulación (20), ya que una de las funciones principales de las larvas, como ya se ha comentado, es el desbridamiento de heridas con tejido necrótico y/o esfacelado. Tampoco estará indicado en heridas secas que contengan escaras duras y compactas (19,20) debido a que las larvas necesitan un ambiente húmedo (19) y son incapaces de disolver material sólido (20). En este caso, sería necesario reblandecer la escara al comienzo del tratamiento, aplicando gasas empapadas con solución salina o apósitos especiales para este cometido como hidrogeles o hidrocoloides, seguido de la retirada mediante desbridamiento quirúrgico de la escara (20). No estaría tampoco recomendada su aplicación en cavidades corporales que se aproximen a órganos internos, como la cavidad

abdominal (19,20,28) a no ser que estén monitorizados de forma continua, así como en la parte superior del tracto digestivo, respiratorio, en los ojos (20) y en heridas profundas y/o penetrantes (20) o zonas donde existan tunelizaciones y/o fistulizaciones (18) por donde las larvas puedan guarecerse, haciendo más dificultosa su retirada (29).

Serán una contraindicación relativa aquellas heridas que expongan grandes vasos sanguíneos (19) o que se sitúen cerca de grandes arterias (20) ya que las larvas podrían dañar los vasos expuestos si la pared de los mismos se encontrara lesionada (29), por lo que es importante que se mantenga también un control minucioso en estos pacientes (18).

Una situación estricta en la que no se podría utilizar la TL es en caso de hipersensibilidad de los pacientes a las larvas (19,28). Por último y de forma menos frecuente, se han encontrado contraindicadas otras circunstancias, como zonas con riego sanguíneo insuficiente, e infecciones que avancen de forma rápida o amenacen la vida (18,28).

Efectos adversos de la terapia

A pesar de los beneficios que la terapia larval puede aportar a la cicatrización de las heridas, cabe destacar que también posee algunos efectos adversos. Entre ellos, y con mayor frecuencia se encuentran las molestias y el dolor o escozor asociado (4,5,17) el cual aparece normalmente en las primeras 24 horas tras comenzar la terapia, a medida que las larvas aumentan su tamaño (5,17), y se encuentra presente en un 5-30% de los casos (17). En cambio, Arasiewicz et al. (2010) señalan que el dolor acompaña rara vez a la terapia (19), aunque coinciden con el resto en que este cede en poco tiempo con tratamiento analgésico (17,19) y, si no es así, mediante la retirada del apósito (5,17), dando la terapia por finalizada. Este dolor también ha sido asociado por algunos autores al origen de la herida: en heridas derivadas de una isquemia, es posible que el uso de las larvas genere cierto grado de dolor que los pacientes comparan con la picadura de una ortiga o los “arañazos de un gato” y que, coincidiendo con lo anterior, debería ceder con analgesia (30).

La fuga de las larvas del lecho de la herida también se podría considerar, más que como un efecto adverso, como una desventaja (2,5) que fácilmente tendría solución con el uso de apósitos modernos que eviten o minimicen los escapes de larvas de la herida (5) y con el empleo de técnicas adecuadas por parte de personal cualificado para la aplicación de estos apósitos de forma minuciosa, con el fin de prevenir esta situación (19).

También se han descrito otros efectos adversos como el picor (13), la aparición de un olor desagradable si la herida contiene mucho tejido necrótico, que suele ceder tras el primer cambio de apósito (19) e incluso se han encontrado casos en los que se han producido reacciones febriles leves tras la aplicación de la TL (8).

El sangrado (19,30) puede darse, sobre todo en pacientes que están bajo tratamiento anticoagulante como por ejemplo Warfarina. No obstante, algunos autores destacan que informar a los pacientes sobre este posible efecto relacionado con la toma de su medicación habitual, puede minimizar los riesgos y hacer más seguro el uso de la TL (30).

Por último, complicaciones tales como infecciones secundarias han sido encontradas en la literatura, provocadas por el uso de larvas no estériles (19) que podrían incluso llegar a generar confusión frente a un cuadro clínico de sepsis en pacientes en los que se esté llevando a cabo esta terapia (18). De cualquier forma, la forma de minimizar este riesgo es simple, asegurando que la cría de esas larvas se han dado en las condiciones adecuadas y de forma estéril (19).

A continuación, se recogen en la tabla 2 a modo de resumen las indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos de la terapia larval, que han sido recopiladas y expuestas anteriormente en el texto:

Tabla 2. Recopilación de la información disponible sobre indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos de la TL.

Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos adversos
Heridas con tejido necrótico y/o esfacelos	Escaras secas y duras	Molestias – discomfort
Tratamiento convencional no posible o no recomendado	Cavidades corporales y órganos expuestos	Dolor – Escozor
Imposibilidad de aplicar técnicas de desbridamiento quirúrgico, o negación por parte del paciente	Tunelizaciones y fístulas	
<ul style="list-style-type: none"> - Úlceras asociadas a pie diabético: úlceras neuropáticas e isquémicas - Úlceras por presión - Úlceras trombóticas - Heridas postraumáticas - Heridas profundas crónicas - Infecciones quirúrgicas - Quemaduras de 3er grado - Heridas infectadas por bacterias multirresistentes (SARM) - Heridas con presencia de biofilm 	Grandes vasos próximos	Infección secundaria
	Presencia de tejido de granulación	Mal olor
	Hipersensibilidad	Sangrado
	Larvas no estériles	Picor
	Riego insuficiente	Fiebre
Fascitis necrotizante		
Gangrena de Fournier		
Método diagnóstico		
		Fuga de larvas

Fuente: Elaboración propia.

4.4. Aplicación de la Terapia Larval.

Ya se ha comentado con anterioridad en otros apartados que la fuga de las larvas del lecho de la herida es considerada una desventaja de la TL (2,5). De hecho, para algunos autores, una correcta colocación del apósito es un elemento significativo de esta terapia (19). Baer ya percibió en 1929 que la fuga de larvas de la herida generaba rechazo por parte tanto de los pacientes que recibían esta terapia, como de los profesionales que la aplicaban por el hecho de tener que manipular y visualizar las larvas de forma directa. Por ello, él y sus compañeros desarrollaron vendajes de malla en forma de jaula que contenían y cubrían a las mismas minimizando así su migración fuera de la herida (20). Existen diferentes formas de aplicación de la TL, y dependen en gran medida de la localización de la herida (19) y de sus características.

Actualmente, los dos métodos que se utilizan son: el uso directo de larvas en libertad sobre el lecho junto con la colocación de apósitos secundarios con el finalidad de evitar que estas escapen y, a su vez de proteger la piel perilesional, y el uso de unos apósitos especiales llamados Biobag® (marca patentada por los laboratorios BioMonde), que se encuentran ya preparados para su aplicación directa sobre la herida (2,6,12,31).

Larvas libres:

Se han encontrado varios métodos de contención de las larvas cuando estas se utilizan en libertad. Una forma es mediante la realización de un orificio con el tamaño de la herida en un apósito hidrocoloide (Figura 2). Se puede hacer de forma más precisa trazando sobre una lámina transparente o un trozo de plástico estéril la forma de la herida, y utilizándola de molde para recortar el hidrocoloide (32). De esta forma, se protegen los bordes de esta y sirve como superficie donde colocar el apósito adhesivo que irá después. También se puede hacer uso de film transparente en su lugar para proteger los bordes de la herida

(29). Tras la colocación del hidrocoloide, dejando la herida visible y sobre la piel limpia y seca, teniendo en cuenta que la presentación libre de las larvas para la terapia implica que estas sean entregadas en un bote estéril (30), se deposita una cantidad de larvas adecuada al tamaño de la herida en una malla de nylon que se dobla por la mitad, formando una especie de “jaula” que se introduce en el lecho. También se pueden aplicar las larvas directamente en la herida, y cubrirlas con malla de nylon o con una gasa hidrófila en su defecto (33). A continuación, esta “jaula” se fija con cinta adhesiva resistente al agua al apósito hidrocoloide que se ha aplicado al principio, se

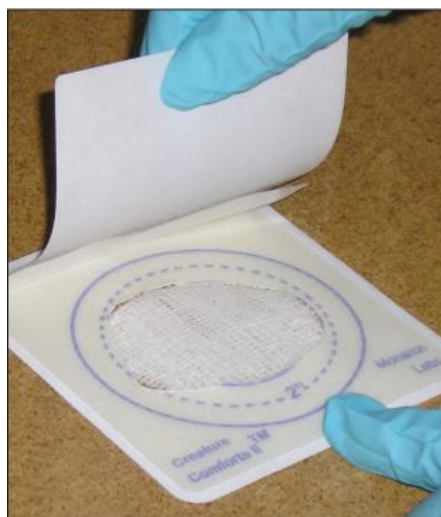


Figura 2. Apósito comercial para el confinamiento de larvas en formato libre. Fuente: Sherman (17) .

colocan unas gasas o un apósito absorbente sobre ella y se sujeta con vendajes (2,18,30,32,33).



Figura 3. Esquema de cobertura de las larvas para la terapia.
Fuente: Figueroa et. al (34).

Otra forma de confinar las larvas que se encuentran en forma libre para la terapia fue la utilizada por Figueroa et al. (2006) en su estudio, basada en la aplicación de apósitos de forma sucesiva (Figura 3), dotando a cada uno de una función. En primer lugar, se aplicó alrededor de la herida un apósito adhesivo semipermeable, con la finalidad de proteger la piel perilesional. Tras esto, se procedió a cubrir el lecho de la herida

con una malla fina de nylon estéril, la cual evitaba el escape de las larvas. Los bordes fueron sellados con otro apósito

adhesivo, dejando libre la zona del lecho de la herida cubierta con la malla. Finalmente se colocaron en la superficie gasas para la absorción del exudado. Estas gasas se cambiaban unas 2 o 3 veces al día en función de las necesidades (34).

También se ha encontrado la denominación de “Apósitos Sándwich” en la que se aplica en primer lugar un hidrocoloide para proteger la piel, gasas humedecidas con solución salina, gasas estériles secas y un vendaje elástico. En lugar de gasas, pueden utilizarse también apósitos de hidrofibra (35). Estas gasas impregnadas aportan la humedad que precisa la herida, importante para recrear el medio adecuado en la fase de alimentación del ciclo en la que se encuentran las larvas (33). Antes de la colocación de este apósito, se debe proteger la piel perilesional con pomada de zinc o con pasta utilizada en ostomías (20) como por ejemplo Pasta de Karaya.

Resumiendo, los aspectos más importantes a tener en cuenta en la preparación de estos apósitos tipo “jaula” son: 1) Proteger la piel sana; 2) Aplicar las larvas; 3) Asegurar las larvas en la malla o “jaula”; y 4) Colocar un apósito exterior (19).

Las ventajas de esta forma de aplicación es que, dada la conformación de los apósitos y su composición, permiten una fácil evacuación del exudado y un aporte adecuado de oxígeno a las larvas (31). Además, los apósitos tipo “jaula” son más baratos y accesibles que las Biobag®, a la vez que igualmente efectivos (19,30) e incluso más según algunos autores, ya que el hecho de que las larvas se encuentren en libertad permite que estas puedan acceder a todos los lugares de la herida que precisen desbridamiento (30,31), siendo la forma de aplicación elegida por algunos investigadores frente a heridas de tamaño considerable, con formas irregulares (2,29), y en heridas como úlceras por presión o heridas de pie diabético (6).

Sobre la cantidad de larvas, normalmente el distribuidor o fabricante proporciona una calculadora para conocer cuántas son necesarias para que se produzca el desbridamiento óptimo de la herida (30). No obstante, gran cantidad de autores han destacado que el número varía según el tamaño del lecho, pero coinciden a su vez en que 5 o 10 larvas por centímetro cuadrado de superficie de la herida son suficientes (2,17,19,29,33,34).

Para retirar las larvas libres de la herida, primero se deben apartar todos los apósitos que han sido colocados para su contención. Después, se debe irrigar la zona con agua (33) o con suero fisiológico estéril (20,29,32,34) para retirar las larvas y si queda alguna restante, se puede recurrir también al uso de unas pinzas (32).

Larvas confinadas:

El otro procedimiento de aplicación consiste en la colocación de una bolsita de malla hecha de poliéster (Figura 4) que contiene, además de las propias larvas, pequeños trozos de espuma de poliuretano (30,36) que protegen a estas en el transporte, y absorben el exceso de exudado que se genera durante el proceso de desbridamiento (30,32). Como ya ha sido nombrado al comienzo del apartado, estas bolsitas son denominadas Biobag® y se colocan directamente sobre la herida, por lo que son consideradas el método más simple y el que menos tiempo de aplicación precisa (17,20). Dada su composición, mantienen las larvas contenidas a la vez que posibilitan su acción frente al tejido necrótico, mantienen el flujo de SE que estas generan durante la terapia, y permiten la evacuación del exudado (6,31). Una vez colocada, la Biobag® debe cubrirse con una malla de nylon o gasas para absorber el exceso de humedad, recubriéndolas posteriormente con un apósito semipermeable (33). La piel perilesional, al igual que en el uso de las larvas en libertad, debe ser protegida los efectos del exudado con alguna pomada que contenga óxido de zinc (33).



Figura 4. Biobag® (BioMonde®). Apósito comercial de larvas confinadas. Fuente: Esteve (37).

La empresa SDO Medical que comercializa este tipo de productos en España, siguiendo las indicaciones de BioMonde® recomienda que, tras la limpieza habitual de la herida, y mientras esta se encuentra humedecida con solución salina (otros productos o antisépticos podrían dañar el estado de las larvas), se proceda a la aplicación de la bolsa directamente sobre el lecho. Se aconseja el uso de gasas como apósito secundario para evitar la asfixia por falta de oxígeno, así como por exceso de exudado, por lo que no se considerarían indicadas espumas, hidrocoloides, hidrofibras o films de ningún tipo (37).

El tamaño adecuado de la Biobag® es habitualmente orientado por el fabricante, el cual ofrece una guía para garantizar que la lesión quede totalmente cubierta e incluso, si fuera necesario, recomendará el uso de más de una Biobag® dependiendo de las características de la herida (30). SDO Medical ofrece varios tamaños y señala que su

selección se da en función de la medida del lecho, aunque recomienda exceder el tamaño del apósito en lugar de dejar espacios amplios sin cubrir (37).

No cabe duda que el formato en bolsa de la TL facilita la manipulación en la colocación y la retirada de las larvas (6) en comparación con la presentación libre de las mismas, lo cual hace más cómoda su aplicación y el cambio de apósitos (31). Esta simplicidad ayuda a reducir también cualquier preocupación acerca del progreso o la aparición de posibles complicaciones, ya que permite el levantamiento del apósito en cualquier momento si se necesita inspeccionar el estado de la herida e incluso la movilización de las larvas de una zona a otra que requiera un desbridamiento más incisivo (30). Además, a pesar de que las Biobag® sean más caras que las larvas en su forma libre, estas limitan la visualización de las larvas (20), asegura a los pacientes la contención de estas dentro del apósito (36), y reduce el riesgo de fugas de forma considerable, lo cual aumenta su aceptación especialmente en aquellos pacientes que reciben el tratamiento de forma ambulatoria (30). Esta contención también evita el arrastre de estas libremente por la herida, evitando tal sensación que genera incomodidad en muchos pacientes (17) y reduce a su vez el rechazo por parte de los profesionales sanitarios que llevan a cabo la aplicación de esta terapia, ya que no tienen que visualizar ni manejar de forma directa las larvas (17).

No obstante, a pesar de que esta contención que aportan las Biobag® y apósitos comerciales es beneficiosa en algunos aspectos, es una desventaja en otros ya que no permiten en acceso pleno de las larvas al tejido necrótico, por lo que algunos autores destacan su ineffectividad en heridas penetrantes (20) y su indicación en heridas planas como son las úlceras en las piernas o quemaduras (6).

Tiempo de duración, ciclos y cuidados recomendados

La información encontrada sobre el tiempo óptimo que deben permanecer las larvas sobre la herida de forma continuada en cada ciclo es muy variable y depende de muchos factores. Para las larvas en su formato libre algunos autores destacan que, en caso de que el área fuera particularmente sensible o el paciente sintiera miedo por una posible fuga de las larvas, sería recomendable su mantenimiento de entre 24-48 horas, siendo 72 horas el tiempo óptimo para las larvas confinadas en su formato en bolsa (20). En cambio, Griffin (2014) señala su uso en forma libre durante 3 días, y en formato Biobag® durante 4 (30).

Serra et al. (2016) recomiendan la variación del tiempo de aplicación en función de la semana de tratamiento en la que se encuentren, señalando como necesarios los cambios cada 48 horas durante la primera, y ampliando este periodo a 72 horas en la segunda semana (33). Otros autores indican que se pueden mantener de 48-72 horas, tiempo en el que las larvas habrán saciado su apetito, dando por finalizado el desbridamiento (4,17,33,34). No obstante y a pesar de recomendar su aplicación durante 3-4 días, otros autores hacen referencia a la imposibilidad de establecer un tiempo exacto de aplicación, manteniendo la necesidad de ajustar este de forma individualizada a cada caso (20) y se debe tener en cuenta que los apósitos utilizados para esta técnica podrían desprenderse si se dejan más tiempo del recomendado (17). La empresa distribuidora SDO Medical,

siguiendo las pautas de laboratorios BioMonde, sugiere que el tiempo de aplicación de sus productos Biobag® es de entre 3 y 5 días, señalando la posibilidad de cambiar el apósito secundario antes en caso de que fuera necesario por exceso de exudado (37).

El número de ciclos necesarios para un desbridamiento total de la herida dependerá de las características de esta. Se ha encontrado en la literatura que tres aplicaciones podrían ser suficientes (2) teniendo en cuenta que, independientemente de la presentación y el método de aplicación de las larvas utilizado para la terapia, es recomendable revisar el progreso de la herida al menos cada 24 horas (20), debiéndose proceder igualmente al cambio de los apósitos secundarios a diario así como a la aplicación de películas barrera en la piel perilesional para proteger los bordes (30). Con cada revisión se realizará una valoración para determinar si es preciso continuar con la terapia (33). De esta forma, se podrá proceder al encargo del material necesario para el siguiente ciclo a tiempo si fuera preciso (30).

Una vez comienza la terapia, se deben tener en cuenta algunos factores que podrían poner en jaque la efectividad del tratamiento (30). Es importante que se mantenga una temperatura adecuada (38) ya que las larvas son sensibles a altas temperaturas (17). También hay que tener en cuenta su condición de seres vivos que precisan oxígeno para vivir, por lo que se debe tener especial cuidado con utilizar materiales oclusivos a modo de apósitos secundarios como por ejemplo films, que podrían reducir la oxigenación de las larvas y por tanto su supervivencia (19,30,38) como ocurrió en el estudio de Figueroa et al. en el que las larvas de una paciente perecieron en las primeras 24 horas por un fallo al aplicar los apósitos, quedando la herida totalmente cubierta de film adhesivo, y dejando sin oxígeno a las larvas (34). El aplastamiento también debe evitarse (19,30,37), aplicando métodos de descarga de presión en caso de que la lesión se encuentre en zonas sensibles a la misma como son en los talones, con la finalidad de que las larvas no sean destruidas (30). Además, los pacientes tendrán que tomar precauciones a la hora de su aseo personal, evitando que las larvas se ahoguen al ser sumergidas en agua. Tampoco se recomienda la sequedad excesiva de la lesión (19,30,38), ni la aplicación de citostáticos, anestésicos locales, antisépticos y otras sustancias que puedan afectar a la supervivencia de las larvas (37). No obstante, no existe evidencia de que la aplicación de antibióticos sistémicos puedan afectar a su desarrollo (38).

4.5. Regulación y distribución de las larvas para su uso en la clínica

En Estados Unidos, las larvas medicinales están reguladas desde 2004 (20) por la Food and Drug Administration (FDA) como un recurso médico sujeto a prescripción y de un único uso (13,17,20) que, como tal, debe cumplir los requisitos específicos existentes en el sector farmacéutico y los criterios de calidad pertinentes (20). En otros países, las larvas son reguladas también como un medicamento (17). En Europa, existen diferencias. En Polonia sólo se ofrece en unos pocos lugares del país, y todavía sigue considerándose un método inusual que no se encuentra cubierto por los seguros médicos y que, además, carece de protocolos de uso estándar (20). Por el contrario, en Alemania y Reino Unido,

esta terapia está disponible dentro del sistema de salud, lo cual significa que su accesibilidad está en crecimiento y por tanto su demanda, dando como resultado una disminución del coste total del tratamiento debido a la competencia entre las productoras por captar pacientes (20). De hecho, desde 2011 hasta 2016 se encontró en Alemania un incremento del 11% en el uso de esta terapia (28). Además de EE.UU., Alemania e Inglaterra, esta terapia también se utiliza en países como Suiza, Suecia, Ucrania, Australia, Tailandia, Chile, Argentina, México, Brasil, Perú, Israel y Canadá (5,39). En España se emplea para estudios de investigación, y está autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (la Agencia) para su utilización en algunos pacientes como terapia de uso compasivo (22,33), y siempre previo consentimiento informado firmado (33).

Según el **Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales**, el uso compasivo de medicamentos en investigación se define como “la utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado”. También el **Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004** cita que estas se deberán limitar únicamente al ámbito hospitalario debido a sus características (40). Será la Agencia la que autorizará la importación de estos medicamentos, siempre y cuando resulte imprescindible para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de patologías concretas por no existir en España alternativa adecuada autorizada para esa indicación concreta, y este medicamento sea legalmente comercializado en otros Estados, según enuncia el **artículo 24 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, sobre las garantías de disponibilidad de medicamentos en situaciones específicas y autorizaciones especiales** (41).

La forma de acceso a este tipo de terapias se encuentra reflejada en el **artículo 8 del Real Decreto** anteriormente citado, en la que el centro hospitalario deberá obtener el visto bueno de la Dirección del centro, y después solicitarlo a la Agencia con un informe del médico responsable justificando la necesidad del medicamento, la duración prevista del tratamiento, la conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización en los casos que así lo requiera, y el número de envases requeridos. La Agencia avisará al solicitante en caso de que no se reúnan los requisitos establecidos, para que este pueda subsanar esas deficiencias en un plazo máximo de 10 días, el mismo tiempo que tendrá la Agencia para poner en conocimiento del solicitante el rechazo de la autorización para que este pueda efectuar las alegaciones y aportar la documentación que crea oportuna (40).

A pesar de que el consentimiento informado del paciente no forme parte de la documentación necesaria para solicitar a la Agencia el uso de la terapia larval, sí será imprescindible antes de comenzarla en caso de que esta sea aceptada (20,30,40). Es deber del médico que vaya a aplicar la terapia larval, así como necesario para la aceptación de la misma por parte de los pacientes y sus familias, el hecho de explicar su

propósito e informar sobre sus beneficios y posibles complicaciones o efectos secundarios que pueden acompañar al tratamiento (20), de acuerdo con la **Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica** que defiende el derecho del paciente a decidir libremente tras recibir la información adecuada, en términos comprensibles, e incluyendo la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos. Además, el médico deberá notificar a la Agencia cualquier información relativa al tratamiento que esta solicite, así como las sospechas de cualquier reacción adversa (40). Se ha demostrado que muchos pacientes aceptan la terapia tras ser informados, a pesar de las desventajas que esta pueda ocasionar, como el dolor y las fugas de larvas (31) y ayuda a que estos participen de forma activa en el proceso, lo cual ha manifestado resultados más favorables en el proceso de curación de sus heridas (30). Los profesionales podrán ayudarse de programas de formación y líneas de ayuda sobre por qué aplicar la TL y la técnica adecuada para hacerlo (31), y además podrán completar la información que ofrecen a los pacientes con folletos informativos creados por las propias empresas que comercializan las larvas (30).

La Terapia Larval debe realizarse con especies de larvas que estén valoradas como seguras y efectivas, siendo comúnmente elegida la especie *Lucilia sericata* (17) debido a su amplia distribución geográfica, además de por su eficacia terapéutica (4). Asimismo, es necesario un control riguroso en toda la cadena de producción ya que precisan esterilización mediante métodos químicos, lo cual conlleva muchas medidas y controles de calidad durante todo el proceso (17).

No se ha encontrado un método estándar para la esterilización de las larvas en la literatura, sino que existen diversas formas de cría de larvas estériles de la especie *Lucilia sericata*. Por ejemplo, en el método utilizado por Wang et al. (2010) para su estudio, primero sometieron los huevos de *Lucilia sericata* a un baño de solución de sulfito de sodio al 1% durante 3 minutos, seguido de 5 minutos en desinfectante marca Lysol®, aunque no especificaron qué producto de esta marca fue el que se utilizó en concreto. Ya en el tercer estado larval se sumergieron 5 minutos en formalina al 3.5%, 3 minutos en peróxido de hidrógeno al 2%, y en una disolución al 5% de ácido clorhídrico 5 minutos. Tras esta esterilización, se demostró mediante pruebas de cultivo bacteriano, que cien larvas seleccionadas aleatoriamente estaban en correctas condiciones de asepsia (23). Parecida a esta técnica fue la utilizada por Téllez et al. (2012), que consistió en el lavado e incubación de los huevos durante 20 minutos en formaldehído al 2.5%, y sulfito de sodio al 1%, lavando finalmente con cloruro de sodio al 0.9% en una cabina de flujo laminar. Controlaron el crecimiento bacteriano en diversos medios de cultivo para asegurar la esterilidad de las larvas (10). Contreras Ruiz et al. (2016) lavaron los huevos durante 8 minutos con ortoftaldehído (Cidex®, Johnson & Johnson, New Jersey, EE.UU.) y luego los colocaron en cajas estériles con agar sangre, de las cuales se realizaron cultivos de control. Estos huevos se mantuvieron incubando a 30°C hasta su eclosión, y posteriormente 14 horas de maduración más antes de ser utilizados (11). Otros autores según comentan Ríos Yuil et al. en 2013 esterilizaron los huevos sumergiéndolos en soluciones de hipoclorito sódico al 0.5% y formaldehído al 10% de forma sucesiva, y

después los lavaron con solución de cloruro de sodio al 0.15M (2) coincidiendo con el método utilizado por Figueroa et al. en su estudio en 2006 (34)

El uso de la TL depende en gran medida de la aceptación del Ministerio de Sanidad, las administraciones, los profesionales y los pacientes, y muchas veces resulta en una negativa que se traduce en una falta de acceso a esta terapia, provocando una restricción social y técnica que genera una producción a pequeña escala por parte de los productores comerciales que se dedican a la cría y comercialización de estas larvas (31).

Dos grandes proveedores de estas larvas, que además cuentan con buenas infraestructuras de transporte y redes sofisticadas de mensajería, se encuentran uno en Estados Unidos: Monarch Labs (Irvine, CA, U.S.A.; <http://www.monarchlabs.com/>) (31) y el otro en Europa, concretamente Alemania y Reino Unido: BioMonde (BioMonde Ltd, Bridgend, U.K.; BioMonde GmbH, Barsbüttel, Germany; <https://biomonde.com/en>) (22,31,39). No obstante, hay constancia de que al menos 24 laboratorios suministran este producto a más de 30 países (17).

En España, no existe ningún laboratorio biológico que las produzca. No obstante, sí hay empresas que las comercializan y distribuyen, como por ejemplo SDO Medical. Esta compañía importa estas larvas vivas de *Lucilia sericata* en formato Biobag® desde uno de los Laboratorios BioMonde localizados en Alemania o en Inglaterra por mensajería express, y como medicación extranjera ya que, como se ha comentado con anterioridad, el uso de esta terapia no está autorizado como tal en España. Para ello, y según SDO Medical relata en el folleto informativo proporcionado por la propia empresa, el producto se debe solicitar desde una farmacia hospitalaria (se realiza online desde la propia farmacia) junto con el informe médico que justifique tal petición. La farmacia deberá recibir la autorización del ministerio para el uso de la terapia y, posteriormente, SDO Medical solicitarán las larvas a Alemania o Reino Unido, los cuales las enviarán allí donde se encuentre el paciente en un plazo de 24 horas, pudiéndose utilizar de forma inmediata o, como muy tarde, al día siguiente. Las larvas se entregan de martes a viernes, ya que se producen únicamente los días entre semana y de forma diaria, lo que hace que su estocaje sea inviable (37).

Las larvas utilizadas para la terapia se alimentan del tejido necrótico e infectado, por lo que se las puede considerar contaminadas, siendo vectores pasivos de numerosos patógenos (30). Por lo tanto, una vez finalizada la terapia, deben ser desechados como cualquier otro apósito infectado (17,37). Algunos autores sugieren introducirlas en dos bolsas bien cerradas, y depositarlas en el contenedor de material biopeligroso (33) junto con los desechos clínicos y de acuerdo a las normas locales, de forma que se mantenga la seguridad y el control de las infecciones (30,31). Además, si un paciente fallece durante la terapia, las larvas deberán ser retiradas antes de que el cuerpo sea llevado al mortuorio (30).

Según refleja Stadler (2019), Martin Christopher en 2011 definió la cadena de suministro como “una red de organizaciones que están involucradas entre sí, a través de enlaces ascendentes y descendentes, en los diferentes procesos y actividades que producen valor

en forma de productos y servicios en manos del consumidor final". En la TL podría resumirse de tal forma que, en primer lugar, se encuentran los laboratorios que producen estas larvas y sus proveedores, conectados con los eslabones finales de la cadena que serían los profesionales de la salud y los pacientes, a través de los servicios de transporte (Figura 5) (31).

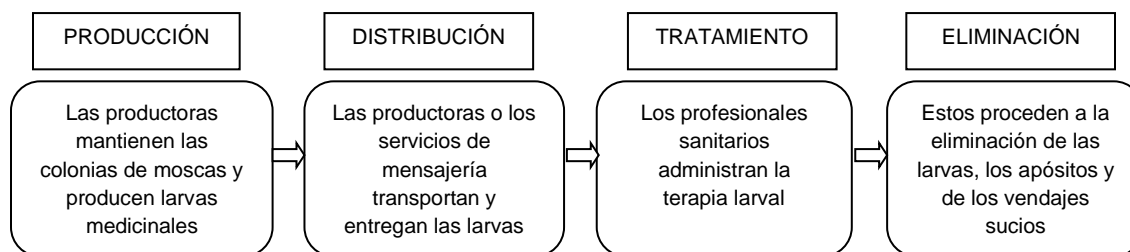


Figura 5. "Cadena de suministro de la Terapia Larval simplificada". Fuente: Stadler (31).

La importancia de que esta cadena funcione de forma óptima es debido a la susceptibilidad de las larvas medicinales a las condiciones de transporte y al tiempo que este requiera (17). Las larvas recién nacidas deben ser utilizadas en las primeras 8 horas posteriores a la eclosión o mantenerlas a temperaturas de entre 8 y 10 °C para ralentizar su metabolismo (38) por lo que un retraso en su envío hace muy probable que las larvas no lleguen en buen estado a su destino (5). En el caso de SDO Medical, las larvas llevan dentro de la caja un frío de duración temporal, pensado especialmente para evitar grandes temperaturas, especialmente en verano (37). Además, como seres vivos que son, necesitan sustento, agua y oxígeno y son muy sensibles a los cambios de temperatura (17). Todo esto hace que las condiciones ideales para su envío sean a temperaturas entre 6 – 25°C (31), y por mensajería nocturna a poder ser, para que este envío llegue en menos de 24 horas antes de su aplicación (17). En caso de que esta continuidad en el tratamiento no fuera posible, se ha encontrado que la TL puede pausarse durante un día o dos (31). Se puede recurrir también al uso de indicadores de temperatura. Estos indicadores cambian de color al estar expuestos a temperaturas que superen el rango establecido. No obstante, este cambio es orientativo y no significa que las larvas no puedan utilizarse, sino que invita a la revisión de las mismas, teniendo en cuenta que, si se encuentran en buen estado, pueden seguir utilizándose (37).

4.6. La Terapia Larval: comparación con otros tratamientos de uso convencional

Se han encontrado estudios que han intentado demostrar que el papel de la TL en la curación de heridas es más relevante que la actuación de otras terapias convencionales, valorando factores tales como la capacidad de desbridamiento, la tasa de curación, el tiempo que tarda en aparecer tejido de granulación, la carga bacteriana, y el coste asociado a cada terapia.

Sobre el desbridamiento, una revisión sistemática realizada por Sun et al. en 2014 concluyó que la TL era un método de desbridamiento más efectivo que otras terapias convencionales tales como el hidrogel, los apósitos hidrocoloides y las gasas impregnadas en suero salino (8,28). Opletalová et al. (2012) en su estudio en el que comparaban a 51 individuos que recibían TL frente a 54 sujetos tratados de forma convencional, señalaron que la diferencia en la tasa de reducción del tejido necrótico en las heridas únicamente era significativa al octavo día de tratamiento y a favor de la terapia con larvas (42) mientras otros autores declaraban que entre sus pacientes estudiados, más de la mitad de las heridas tratadas con larvas se encontraban completamente desbridadas y cubiertas por tejido de granulación al décimo día de terapia (17).

Otro ensayo clínico aleatorio controlado, abierto, multicéntrico, paralelo y cegado, realizado por Mudge et. al en 2014 demostró que, entre sus pacientes, la terapia larval conseguía el desbridamiento completo en más casos en comparación con el hidrogel, de tal forma que el porcentaje de úlceras que fueron completamente desbridadas durante el estudio fue del 96.6% en pacientes tratados con terapia larval (Figura 6), frente a un 34.4% en aquellos a los que se les había aplicado hidrogel (36). No obstante, se encontró mayor incidencia de reaparición del tejido esfacelado tras una o dos semanas después de la finalización de la terapia con larvas (12,36), por lo que los autores recomendaron la monitorización de las heridas tras su desbridamiento (36). Sin embargo, Contreras Ruiz et al. en su estudio comparativo aleatorizado realizado en 2016 en pacientes con úlceras venosas en México concluyeron en que la TL era igual de eficaz que el desbridamiento quirúrgico, ya que se redujo de igual forma la cantidad de fibrina y tejido necrótico (11) a diferencia de otro estudio de cohorte en el que los autores señalaban que la TL generó un desbridamiento más rápido, eficiente y minucioso en comparación con terapias convencionales (6,15,17), entre las cuales se encontraba el desbridamiento quirúrgico, en un periodo de dos semanas (17).



Figura 6. De izquierda a derecha: (A) Úlcera al comienzo del tratamiento. **(B)** Úlcera tras 4 días de aplicación de TL. Fuente: Mudge et al. (36)

Marineau et al. (2011) demostraron también que la TL obtuvo resultados exitosos en 17 de los 23 pacientes con úlceras diabéticas que participaron en su estudio. Este éxito se resumió en el desbridamiento completo de sus heridas, así como en el crecimiento de tejido de granulación incluso en 6 de estos pacientes cuyas heridas contenían tendones

expuestos (43). No obstante, dos de los pacientes tratados con éxito requirieron un injerto de piel para lograr un cierre completo, y varios otros demostraron un cierre de sus heridas mayor con el uso de vendajes de presión negativa (43). Dumville et al. también revelaron que el tiempo medio de desbridamiento con larvas en su forma libre fue menor (14 días), que con su formato en bolsa (28 días) y que con hidrogel (72 días), siendo el porcentaje de desbridamiento el doble, en cualquier forma de presentación de las larvas (libre o en bolsa), que con el hidrogel (39).

Sin embargo, otros estudios han sugerido que, a pesar de que la terapia larval sea efectiva en el desbridamiento de heridas necróticas, no existe evidencia suficiente que demuestre que es más efectiva que otras terapias convencionales (6) debido especialmente a que en la mayoría de estudios realizados al respecto el seguimiento es muy corto, existe un número limitado de pacientes y los criterios de inclusión y exclusión son poco claros además de otras razones que hacen que la calidad de estos estudios sea cuestionable (16).

La tasa de curación genera más controversia. Se encontraron estudios donde, las heridas en las que se empleó la TL disminuyeron una media de 4,1 cm más en 14 días en comparación con las heridas tratadas con curas convencionales (18,26), notándose además una reducción del tejido necrótico y la existencia de diferencias significativas en la tasa de curación (6,26,44). Otros estudios han asociado a la Terapia Larval con un crecimiento acelerado del tejido de granulación (17) y una incidencia mayor sobre los efectos positivos en la cicatrización de las heridas (8,44) en comparación con otros métodos como el desbridamiento mecánico, quirúrgico o el hidrogel (8), coincidiendo con un caso clínico relatado por Munro et al. (2017) sobre un hombre de edad avanzada que poseía úlceras de etiología mixta en la pierna derecha (Figura 7) y al cual se le había administrado antibioterapia oral y aplicado técnicas de desbridamiento quirúrgico previamente, resultando estos esfuerzos poco efectivos. Tras estos hechos, se le ofreció terapia de desbridamiento biológico mediante larvas en su formato en bolsa, y resultó ser un éxito siendo el sujeto dado de alta a su domicilio tras un mes de iniciar la TL (45) (Figura 8).



Figura 7: Úlceras de etiología mixta en pierna derecha. Caso clínico. Fuente: Munro et al. (45).



Figura 8: De izquierda a derecha (A) Úlceras de etiología mixta en pierna derecha, tras técnicas de desbridamiento quirúrgico. (B) Mismas úlceras tras el uso de la TL. (C) Aspecto de las heridas antes del alta a domicilio. Fuente: Munro et al. (45).

Contrariamente, Dumville et al. indicaron en 2009 en su estudio VenUS II que, a pesar de que existía una probabilidad ligeramente mayor de curación en el grupo de individuos sometidos a tratamiento con larvas, estos resultados no fueron estadísticamente significativos (39) coincidiendo con Contreras Ruiz et al. en que, tras la comparación de sus grupos de pacientes a las 4 semanas del tratamiento, no se observaron diferencias significativas ni en la reducción de las dimensiones de la herida, ni de su profundidad, ni en la mejora de las características del lecho entre el grupo al que se le había aplicado la TL y el grupo control (11). Opletalová et al. (2012) también destacaron que existían diferencias entre la tasa de curación en el grupo al que se le administraba TL frente al grupo control al día 15 tras el inicio del tratamiento, aunque concluyeron finalmente en que la TL no aumentaba la tasa de curación de las heridas de forma significativa (42).

El tiempo en el que las úlceras tardaron en curar según algunos estudios fue significativamente más breve en pacientes tratados con TL (11,23,28), existiendo en algunos casos diferencias de varias semanas entre la terapia con larvas y otros métodos convencionales (46). En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Wang et al. (2010) se demostró que, en sus participantes, todas las úlceras por presión de etiología neurológica (lesiones en la columna vertebral) curaron completamente, señalando que el periodo de granulación y de curación de la herida en el grupo en el que se utilizó la terapia larval fue significativamente más corto que en el grupo control (en el que se trataron las heridas con apósitos convencionales) (Figura 9) (23). En cambio, en el estudio VenUS II se encontró que la larvaterapia no afectaba significativamente al tiempo de curación final en sus pacientes (39).



Figura 9: (A) Herida de pie diabético antes de iniciar la TL. (B) Tras 4 días de tratamiento con TL. (C) 16 días después del inicio de la terapia con larvas. (D) Herida completamente cerrada tras 55 días de inicio de la terapia. Fuente: Wang et al. (23).

La reducción de la carga bacteriana en las heridas tratadas con larvas también ha sido estudiada en algunos casos. A pesar de que Contreras Ruiz et al. (11) concluyeran en su estudio que las diferencias de eficacia de la TL y del desbridamiento quirúrgico no fueron significativas, sí destacaron que la TL fue capaz de reducir en mayor proporción la carga bacteriana de las heridas, especialmente de bacterias grampositivas, en comparación con el grupo control a los que incluso se les había aplicado un antimicrobiano de amplio espectro (Sulfadiazina de plata). Además se encontró que, aparte de reducir la carga bacteriana en las heridas, eliminaba de estas microorganismos multirresistentes como *Pseudomona aeruginosa* (44) aunque en otro estudio, a pesar de que sí se produjera una

disminución de heridas infectadas en el grupo en el que se utilizó la TL a diferencia de en el grupo control, la presencia de microorganismos multirresistentes (SARM y P. aeruginosa) entre ambos grupos no representó diferencias significativas (42).

Asimismo, se ha hallado que la aplicación temprana de la TL podría tener un efecto beneficioso sobre los parámetros de curación de las heridas, lo que hace necesario el estudio más exhaustivo de los mecanismos de esta terapia (10). Y aunque en el estudio VenUS II (39) los autores declararon que la terapia larval no afectó significativamente al tiempo final de curación, es importante aclarar que esta se aplicó en un periodo corto y se retiró después de cumplir su objetivo de desbridar el lecho de la herida (10).

Se han encontrado también que el uso de la terapia larval como “último recurso” está asociado a un descenso del riesgo de amputación de miembros (6,17,26,27), habiéndose documentado que esta terapia aplicada antes de recurrir a la amputación ha podido salvar hasta un 40-50% de miembros (17) con heridas que no cicatrizaban y que de otra forma hubieran tenido que ser amputados (29), e incluso dando como resultado la curación completa de esas heridas (17).

En cuanto al coste de la TL en comparación con otros tratamientos convencionales, existen estudios que han referido en base a sus resultados que la terapia larval conlleva un menor coste económico que otros métodos como el uso de hidrogel (8,44). La revista TIMES reveló que, según un estudio que realizó en 2007, el coste medio de la terapia larval por paciente era de 300€, mientras que otras formas de tratamiento ascendían a un precio de 2.200€ por paciente (32). Un estudio realizado en Tailandia por Wilasrusmee et al. en 2014 sobre el coste-efectividad del uso de la terapia larval, donde se incluyeron los costes al ingreso, del personal de enfermería y de los apósitos y el material utilizado para el tratamiento relató que la TL es un método que abarata los costes frente a otras terapias convencionales. No obstante, los autores destacan que este análisis se realizó en pacientes en Tailandia, donde existen otras estructuras de costos que en los países occidentales (46). Mudge et al. (2014) también destacaron que el número de cambios de apósitos que precisaron los individuos tratados con TL fue significativamente menor que los que necesitaron los sujetos tratados con hidrogel, lo cual podría dar a entender que el tratamiento de las heridas crónicas mediante la terapia larval podría ser más costo-efectivo a largo plazo, aunque no se realizaron evaluaciones específicas sobre este asunto (36). En contraposición a esto, Soares et al. (2009) afirmaron que no se producían abaratamiento de costes ya que, según los datos reflejados en su estudio, los costes mensuales por participante en el tratamiento con TL y con hidrogel eran prácticamente similares, siendo la terapia con hidrogel más barata con una diferencia de apenas 8£ (47).

4.7. Barreras sociales: pacientes y profesionales de la salud

A día de hoy, y a pesar de ser un método conocido y utilizado desde la antigüedad, la terapia larval sigue siendo una técnica poco diseminada, y que conlleva poca aceptación en algunos países (28). La ansiedad generada por el “factor yuck” (llamado así en

referencia al poder de aversión que genera la repugnancia o el asco) es una sensación que manifiestan algunos pacientes (17) y que provoca una valoración negativa, ya que estos la consideran una técnica con una estética indeseable (4,27,34) que implica que rechacen la terapia (3,4,29). McCaughan et al. (2015) encontraron que, el factor más indicativo de rechazo entre algunos de los pacientes que participaron en su estudio fue la existencia de sentimientos de repulsión hacia a las larvas por parte del propio paciente o de su cónyuge (12). No obstante, numerosos investigadores destacan que este “factor yuck” no es tan común como a menudo se afirma (17,32) y la terapia en general es bien aceptada por los pacientes (10,17,34). En el estudio anterior, la mayoría de los entrevistados estaban dispuestos a aceptar la terapia en cualquiera de sus formatos (12,32) y los que las utilizaron quedaron sorprendidos por la apariencia real de las larvas, que nada tenía que ver con sus expectativas iniciales (12). Además, los factores asociados a la disposición para probar la TL encontrados en ese estudio (12), incluyeron la posesión de conocimientos y experiencias previas por parte de los pacientes sobre la actuación de las larvas, así como la creencia de que producían efectos positivos, una actitud abierta a otras terapias nuevas o alternativas, y la ausencia de sentimientos de aprensión por parte de ellos mismos o de sus familiares. La aceptación o no de esta terapia por parte de los pacientes se considera una de las dificultades de este método (34) y puede ser condicionada por la presentación inicial del procedimiento (12). Es por esto por lo que muchos autores coinciden en que la terapia larval debe ser explicada de forma simple y clara a los pacientes, incluyendo su forma de actuación sobre las heridas, ayudándose incluso de fotografías o documentos que muestren los beneficios que generan y la eficacia del tratamiento (4,27,32). De hecho, algunos participantes de un estudio (12) que fueron reacios a la terapia a priori, estuvieron dispuestos a cambiar de opinión tras ser correctamente informados sobre la naturaleza de la terapia larval y su efectividad en otros casos. No obstante, cabe destacar que la aceptación de esta terapia se produce en mayor medida en casos de heridas consideradas intratables, como por ejemplo en heridas de pie diabético en las que existe riesgo de amputación (32) y también viene acompañada en gran parte por el sentimiento de desesperación ante el fracaso de otras terapias, siendo expresado con la frase “¡Probaré cualquier cosa!”, frecuente en las entrevistas realizadas en a los pacientes participantes del estudio de McCaughan et al. (12).

Si bien la superación de las barreras culturales y sociales puede ser condicionada por la educación sanitaria que reciban los pacientes por parte de los profesionales sanitarios (10), podría ser un problema la oposición por parte de este colectivo hacia la terapia larval. Numerosos autores han descrito que este rechazo también se encuentra presente entre los profesionales sanitarios (17,26,27) e incluso una encuesta descubrió que estos eran incluso más tendentes a manifestar aversión hacia la idea de utilizar larvas en la terapia que los propios pacientes (17,30,32). Investigadores alemanes, según refleja Collier (2010) también destacaron que no eran únicamente los pacientes los que sentían repulsión hacia las larvas, sino que algunos médicos y enfermeras se encontraban lejos del entusiasmo en relación a la aplicación de la terapia larval, especialmente por la posibilidad de que se produjera una fuga de larvas (29). Otros autores detectaron que

había enfermeras que evitaban otras técnicas de desbridamiento que no fueran a favor del desbridamiento autolítico, como por ejemplo la terapia con larvas, debido en parte a la familiaridad que estas encontraban en la aplicación de esa técnica y a pesar de que, tal vez, ese método de desbridamiento pudiera no ser el óptimo para el momento en el que se encontraba la herida, primando así sus habilidades o sus preferencias en lugar de la aplicación del tratamiento correcto en beneficio del paciente (30). De hecho, actualmente la TL es considerada en muchas ocasiones como último recurso para el tratamiento de heridas crónicas cuando otras terapias han fracasado (8).

Es por esto por lo que Griffin en 2014 señaló la importancia de que las enfermeras entendieran el concepto de la terapia larval antes de iniciarla. Esto implica conocer los tipos de heridas para las que su uso está indicado, las consideraciones éticas, las contraindicaciones y los riesgos asociados al tratamiento, y la técnica necesaria para administrar ambos formatos de terapia larval (libre y en bolsa), a menudo explicada por el fabricante, y la significación de llevar a cabo una evaluación completa de la herida, y de crear un plan de cuidados integral que involucre en todo momento al paciente, garantizando así que ambas partes poseen las mismas expectativas sobre el tratamiento (30).

5. CONCLUSIONES

La terapia larval es un método utilizado desde la antigüedad para el tratamiento de heridas problemáticas por sus acciones desbridantes, antibacterianas y estimuladoras de la cicatrización.

Su uso principal se da en heridas con tejido necrótico y/o esfacelado que no respondan a tratamientos convencionales, especialmente úlceras vasculares y heridas de pie diabético.

No está indicada en heridas que contengan escaras duras y secas, y precisarán monitorización continua en zonas con tunelizaciones y en cavidades que expongan órganos y grandes vasos.

La aplicación de TL puede conllevar efectos adversos tales como dolor, molestias y picor entre otros.

Las larvas más comúnmente aplicadas son de la especie *Lucilia sericata*, y estas deben criarse de forma estéril con el fin de evitar posibles infecciones secundarias.

Existen dos formas de presentación de las larvas: en forma libre, junto con apósitos que las mantengan en el lecho de la herida; y larvas confinadas en una bolsa ya preparada, distribuidas de forma comercial.

Hoy en día, esta terapia es comercializada en España de forma exclusiva por los laboratorios SDO Medical, quienes obtienen los apósitos de larvas confinadas (Biobag®) a través de Laboratorios BioMonde.

En España, la TL está autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como medicación extranjera para su uso en estudios de investigación y en algunos pacientes como terapia de uso compasivo, siempre previo consentimiento informado.

La efectividad de la terapia larval en comparación con otras técnicas convencionales como el hidrogel genera controversia, especialmente en su acción sobre la tasa de curación, la reducción del tiempo necesario para la cicatrización y el coste-beneficio.

Existe más acuerdo entre la comunidad científica sobre una mayor efectividad de la TL en la eliminación del tejido necrótico y en la disminución de la carga bacteriana en comparación con tratamientos convencionales.

La TL puede generar el rechazo de los pacientes, así como del personal sanitario. Por parte de los pacientes, la aversión no es tan común como se afirma, y la terapia normalmente es bien aceptada.

Es necesario llevar a cabo nuevos estudios de calidad, especialmente ensayos clínicos aleatorios bien diseñados, que aporten un mayor grado de evidencia sobre el uso de la terapia larval en el proceso de curación de heridas crónicas.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Kaihanfar M, Momeni-Moghaddam M, Moghaddam MJM, Hajar T, Pak VD, Bidi JO. Investigation of antimicrobial effects of treated *Lucilia sericata* larvae extract on bacteria. *Iran J Microbiol.* 2018;10(6):409–16.
2. Ríos Yuil JM, Pérez PM, De Ríos EY, Ríos Castro M. Terapia con larvas de mosca para heridas crónicas: Alternativa en una época de creciente resistencia a los antimicrobianos. *Dermatología Cosmet Medica y Quir.* 2013;11(2):134–41.
3. Gentil García I, Smirnova P. Larvaterapia. Revisión sistemática de evidencia científica. *Rev Int Ciencias Podol.* 2009;3(1):45–52.
4. Sánchez M, Chuairé L, Narváez Sánchez R, Segura N. Biocirugía: utilización de larvas de insectos necrófagos en la curación de heridas. *La terapia larval. Ciencias la salud.* 2004;2(2):156–64.
5. Sherman RA. Mechanisms of maggot-induced wound healing: What do we know, and where do we go from here? *Evidence-based Complement Altern Med.* 2014;2014:13.
6. Wilson MR, Nigam Y, Knight J, Pritchard DI. What is the optimal treatment time for larval therapy? A study on incubation time and tissue debridement by bagged maggots of the greenbottle fly, *Lucilia sericata*. *Int Wound J.* 2019;16(1):219–25.
7. García Fernández FP, López Casanova P, Segovia Gómez T, Soldevilla Agreda JJ, Verdú Soriano J. Unidades Multidisciplinares de Heridas Crónicas: Clínicas de Heridas. *Ser Doc posicionamiento GNEAUPP nº10.* 2012;1–20.
8. Sun X, Jiang K, Chen J, Wu L, Lu H, Wang A, et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *Int J Infect Dis [Internet].* 2014;25:32–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1397>
9. Pancorbo Hidalgo P, García Fernández F, Pérez López C. Prevalencia de lesiones por presión y otras lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia en población adulta en hospitales españoles: resultados del 5º Estudio Nacional de 2017. *Gerokomos.* 2019;30(2):76–86.
10. Téllez GA, Acero MA, Pineda LA, Castaño JC. Larvaterapia aplicada a heridas con poca carga de tejido necrótico y caracterización enzimática de la excreción, secreción y hemolinfa de larvas. *Biomedica.* 2012;32(3):312–20.
11. Contreras Ruíz J, Fuentes Suárez A, Arroyo Escalante S, Moncada Barron D, Sosa de Martínez M, Maravilla Franco E, et al. Estudio comparativo de la eficacia de la larvaterapia (LT) para desbridar y controlar la carga bacteriana en úlceras venosas comparado con desbridamiento quirúrgico y aplicación de un antimicrobiano tópico. *Gac Med Mex.* 2016;152(2):78–87.
12. McCaughan D, Cullum N, Dumville J. Patients' perceptions and experiences of venous leg ulceration and their attitudes to larval therapy: An in-depth qualitative study. *Heal Expect.* 2015;18(4):527–41.
13. Arabloo J, Grey S, Mobinizadeh M, Olyaeemanesh A, Hamouzadeh P, Khamisabadi K. Safety, effectiveness and economic aspects of maggot debridement therapy for

wound healing. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30(1).

14. Naik G, Harding K. Maggot debridement therapy: the current perspectives. *Chronic Wound Care Manag Res*. 2017;Volume 4:121–8.
15. Pritchard DI, Čeřovský V, Nigam Y, Pickles SF, Cazander G, Nibbering PH, et al. TIME management by medicinal larvae. *Int Wound J*. 2016;13(4):475–84.
16. Zarchi K, Jemec GB. The efficacy of maggot debridement therapy - a review of comparative clinical trials. *Int Wound J*. 2012;9(5):469–77.
17. Sherman RA. Maggot therapy takes us back to the future of wound care: New and improved maggot therapy for the 21st century. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(2):336–44.
18. Whitaker LS, Twine C, Whitaker MJ, Welck M, Brown CS, Shandall A. Larval therapy from antiquity to the present day: Mechanisms of action, clinical applications and future potential. *Postgrad Med J*. 2007;83(980):409–13.
19. Arasiewicz H, Szubryt B, Wylędowska-Kania M. Biosurgery the future of non healing wounds. *Pol Prz Chir Polish J Surg*. 2010;82(6):371–5.
20. Bazalinski D, Kózka M, Karnas M, Wiech P. Effectiveness of Chronic Wound Debridement with the Use of Larvae of *Lucilia Sericata*. *J Clin Med*. 2019;8(1845).
21. Steenvoorde P, Jacobi CE, Van Doorn L, Oskam J. Maggot debridement therapy of infected ulcers: Patient and wound factors influencing outcome - A study on 101 patients with 117 wounds. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(6):596–602.
22. Ballester Martínez L, Martínez Monleon E, Serra Perucho N, Palomar Llatas F. Utilización de la terapia larval en heridas desvitalizadas: Revisión bibliográfica. *Enfermería Dermatológica*. 2016;10(29):27–33.
23. Wang S yu, Wang J ning, Lv D cheng, Diao Y peng, Zhang Z. Clinical research on the bio-debridement effect of maggot therapy for treatment of chronically infected lesions. *Orthop Surg*. 2010;2(3):201–6.
24. Sig AK. Biosurgery : utility in chronic wounds - Biyocerrahi : kronik yara bakımındaki yeri. *J Heal Sci Med*. 2018;1(1):19–21.
25. Strohal R; Dissemond J; O'Brien J; Piaggese A; Rimdeika R; Young T; J. A. EWMA document: debridement: an updated overview and clarification of the principle role of debridement. *J Wound Care*. 2013;22(S1):49.
26. Yuste-Benavente V, Silva-Bueno M, Rodrigo-Palacios J, Agullo-Domingo A. Revisión sobre el tratamiento de las heridas crónicas mediante larvas de mosca corónida verde. *Med Natur*. 2011;5(2):82–4.
27. Rodríguez P, González M. Eficacia de la terapia larval en el tratamiento de heridas crónicas. *Nure Investig*. 2016;13(85):1–7.
28. Von Beckerath O, Kanya S, Gäbel G, Kröger K, Juntermanns B. Use of maggot debridement therapy in hospitalised patients in Germany. *Int Wound J*. 2019;80(June):1–6.
29. Collier R. New interest in maggot therapy. *CMAJ*. 2010;182(2):2009–10.

30. Griffin J. What nurses need to know about the application of larval therapy. *J Community Nurs*. 2014;28(2):58–63.
31. Stadler F. The maggot therapy supply chain: a review of the literature and practice. *Med Vet Entomol*. 2019;
32. Dallavecchia Lourinho D, Nascimento Proença B, de Aguiar Coelho V. Bioterapia: Uma Alternativa Eficiente Para O Tratamento De Lesões Cutâneas. *Rev Pesqui Cuid é Fundam Online*. 2011;3(3):2071–9.
33. Serra N, Ballester L, Martínez E, Palomar F. Terapia larval aplicada a un caso clínico de úlcera necrosada en pierna. *Enfermería Dermatológica*. 2016;10(29):43–6.
34. Figueroa R. L, Uherek F, Yusef P, López L, Flores J. Experiencia de terapia larval en pacientes con úlceras crónicas. *Parasitol Latinoam*. 2006;61(3–4):160–4.
35. Stegeman SA, Steenvoorde P. Maggot debridement therapy. *Proc Netherlands Entomol Soc Meet*. 2011;22:61–6.
36. Mudge E, Price P, Neal W, Harding KG. A randomized controlled trial of larval therapy for the debridement of leg ulcers: Results of a multicenter, randomized, controlled, open, observer blind, parallel group study. *Wound Repair Regen*. 2014;22(1):43–51.
37. Esteve M. Product Development. Información del producto: Biobag. SDO-Medical. Barcelona; 2019.
38. Chan DCW, Fong DHF, Leung JYY, Patil NG, Leung GKK. Maggot debridement therapy in chronic wound care. *Hong Kong Med J*. 2007;13(5):382–6.
39. Dumville JC, Worthy G, Bland JM, Cullum N, Dowson C, Iglesias C, et al. Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): Randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;338(7702):1047–9.
40. Jefatura del Estado. España. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Bol Of del Estado*. 2009;60904–13.
41. Estado J del. LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boe*. 2006;178:28122–65.
42. Opletalová K, Blaizot X, Mourgeon B, Chêne Y, Creveuil C, Combemale P, et al. Maggot therapy for wound debridement: A randomized multicenter trial. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):432–8.
43. Marineau ML, Herrington MT, Swenor KM, Eron LJ. Maggot debridement therapy in the treatment of complex diabetic wounds. *Hawaii Med J*. 2011;70(6):121–4.
44. Pinheiro MARQ, Ferraz JB, Junior MAA, Moura AD, da Costa MESM, Costa FJMD, et al. Use of maggot therapy for treating a diabetic foot ulcer colonized by multidrug resistant bacteria in Brazil. *Indian J Med Res Suppl*. 2015;141(Mar2015):340–2.
45. Munro S, Hadid A, Rahmani MJH. Maggots in the management of ulcer care. *BMJ Case Rep*. 2017;1–2.

46. Wilasrusmee C, Marjareonrungrung M, Eamkong S, Attia J, Poprom N, Jirasisrithum S, et al. Maggot therapy for chronic ulcer: A retrospective cohort and a meta-analysis. *Asian J Surg*. 2014;37(3):138–47.
47. Soares MO, Iglesias CP, Bland JM, Cullum N, Dumville JC, Nelson EA, et al. Cost effectiveness analysis of larval therapy for leg ulcers. *BMJ*. 2009;338(7702):1050–3.

ANEXO I: Artículos seleccionados tras la revisión de la literatura. Tabla detallada.

Ref	Título	Autor/es	Revista/ Fuente	Año	Idioma	País	Tipo de estudio	Objetivos del estudio	Sinopsis
1	"Investigation of antimicrobial effects of treated <i>Lucilia sericata</i> larvae extract on bacteria"	Maryam Kaihanfar, Madjid Momeni-Moghaddam, Mohammad Javad Mehdipour Moghaddam, Toktam Hajar, Vahab Dast Pak, Jalal Omrani Bidi	Iranian Journal Of Microbiology	2018	Inglés	Irán	Estudio de investigación	Investigar los efectos antimicrobianos en las secreciones de las larvas de la especie <i>Lucilia sericata</i>	Evaluación de la relación entre de expresión génica de larvas de <i>Lucilia sericata</i> con su efecto antimicrobiano.
2	"Terapia con larvas de mosca para heridas crónicas: Alternativa en una época de	José Manuel Ríos Yuil, Patricia Mercadillo Pérez,	Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica	2013	Castellano	Panamá	Artículo de revisión	Síntetizar información disponible sobre el uso de larvas en el tratamiento de heridas	Revisión sobre los mecanismos de acción y beneficios de la terapia larval en base a la creciente resistencia a los

	creciente resistencia a los antimicrobianos	Emma Yuil de Ríos, Manuel Ríos Castro						crónicas	antimicrobianos que existe hoy en día
3	“Larvaterapia. Revisión sistemática de evidencia científica”	Isabel Gentil García, Polina Smirnova	Revista Internacional de Ciencias Podológicas	2009	Castellano	España	Revisión Sistemática	Evaluar, en base a la evidencia científica actual, la eficacia de unos apósitos especiales que utilizan larvas de mosca, y que son poco conocidos.	Esta revisión aborda el concepto de úlcera, la aplicación de la terapia larval en su proceso de curación y los mecanismos de actuación que esta lleva a cabo, así como los inconvenientes que posee su utilización.
4	“Biocirugía: utilización de larvas de insectos necrófagos en la curación de heridas. La terapia larval”	Magda Carolina Sánchez, Lilián Chuaire, Raúl Narváez, Nidya Alexandra Segura	Revista Ciencias de la Salud	2004	Castellano	Colombia	Artículo de revisión	Recopilar información sobre la terapia larval (TL)	Revisión de la historia, selección de especies, cicatrización normal de las heridas vs heridas crónicas y mecanismos de acción de la terapia larval.

5	"Mechanisms of maggot-induced wound healing: What do we know, and where do we go from here?"	Ronald Sherman A.	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	2014	Inglés	Estados Unidos	Artículo de revisión	Extracción de los datos más destacados de evidencia sobre el uso de la terapia larval en la curación de heridas.	Efectos de las larvas sobre las heridas, y a qué se deben. Para qué aspectos de la curación de las heridas son más efectivas y por qué se siguen utilizando.
6	"What is the optimal treatment time for larval therapy? A study on incubation time and tissue debridement by bagged maggots of the greenbottle fly, <i>Lucilia sericata</i> "	Michael R. Wilson, Yamni Nigam, John Knight, David I. Pritchard	International Wound Journal	2019	Inglés	Reino Unido	Estudio de Investigación	Determinar la actividad de las larvas y su alimentación durante un periodo de 120 horas.	Recopilación de datos de forma cronológica, sobre la acción de la terapia larval sobre las heridas, para determinar un tiempo adecuado de aplicación de cada apósito de larvas confinadas.
7	"Unidades Multidisciplinarias de Heridas Crónicas: Clínicas de	Francisco Pedro Garcia Fernandez,		2012	Castellano	España	Documento de posicionamiento	Proporcionar recursos para una atención integral a pacientes con	Se realiza la definición de herida crónica, su clasificación, la población diana que

	Heridas"	Pablo López Casanova, Teresa Segovia Gómez, J. Javier Soldevilla Agreda, José Verdú Soriano						heridas crónicas y sus familias, así como para mejorar su calidad de atención.	se ve afectada y su repercusión a nivel económico y social y se proporcionan recursos para su abordaje.
8	"A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers"	Xinjuan Sun, Kechun Jiang, Jingan Chen, Liang Wu, Hui Lu, Aiping Wang, Jianming Wang	International Journal of Infectious Diseases	2014	Inglés	China	Revisión bibliográfica; meta-análisis	Análisis de información disponible sobre la terapia larval, con el fin de proporcionar evidencia científica para su uso clínico.	Heterogeneidad de resultados. Evaluación del índice de curación, de infección, el uso de antibióticos, el tiempo de curación y el coste de la terapia.

9	<p>“Prevalencia de lesiones por presión y otras lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia en población adulta en hospitales españoles: resultados del 5º Estudio Nacional de 2017.”</p>	<p>Pedro L. Pancorbo Hidalgo,</p> <p>Francisco P. García Fernández,</p> <p>Cristina Pérez López,</p> <p>J. Javier Soldevilla Agreda</p>	Gerokomos	2019	Castellano	España	<p>Estudio observacional, transversal, tipo encuesta epidemiológica</p>	<p>Obtener indicadores epidemiológicos actualizados para las lesiones por presión (LPP) y otras lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia (LCRD) en unidades de hospitalización de adultos de hospitales españoles. Analizar las características demográficas y clínicas de las personas con LCRD y de las lesiones. Metodología:</p>	<p>Exposición de datos obtenidos en la encuesta sobre prevalencia lesiones por presión (LPP) y otras lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia (LCRD), divididas según lesiones por presión, lesiones combinadas, laceraciones y lesiones por humedad.</p>
---	---	---	-----------	------	------------	--------	---	---	--

10	“Larvaterapia aplicada a heridas con poca carga de tejido necrótico y caracterización enzimática de la excreción, secreción y hemolinfa de larvas”	Germán Alberto Téllez, Mónica Alejandra Acero, Luz Adriana Pineda, Jhon Carlos Castaño	Biomédica	2012	Castellano	Colombia	Estudio de casos	Evaluar la LT en heridas con poca carga de tejido necrótico y evaluar las SE y la hemolinfa de las larvas, respecto a su contenido enzimático.	Se reporta una serie de tres casos clínicos con úlceras crónicas y poca carga de tejido necrótico, tratados con larvaterapia, y se evalúa su evolución por los índices PUSH (Pressure Ulcer Scale for Healing) y Wound Bed Score. Mejoría del aspecto de la herida y de los índices.
11	“Estudio comparativo de la eficacia de la larvaterapia (LT) para desbridar y controlar la carga bacteriana en úlceras venosas comparado	José Contreras Ruiz, Adán Fuentes Suárez, Sara Arroyo Escalante, David Moncada Barron, María Cristina	Gaceta médica de México	2016	Castellano	Méjico	Estudio clínico experimental, prospectivo, comparativo, aleatorizado, controlado, paralelo, con	Comparar la eficacia de la LT contra el uso de desbridamiento convencional con cureta y posterior aplicación de SDP tópica como método efectivo para desbridar y	Se escogieron finalmente a 19 pacientes, los cuales fueron divididos para tratarse con TL y con desbridamiento quirúrgico y antimicrobiano tópico. Se descubrió que el uso de ambas terapias es igualmente eficaz, a

	con desbridamiento quirúrgico y aplicación de un antimicrobiano tópico”	Sosa de Martínez, Ernesto Maravilla Franco, Judith Guadalupe Domínguez Cherit					evaluador y estadístico ciegos	reducir la carga bacteriana en úlceras venosas crónicas	diferencia de que la carga bacteriana se reducía más en el grupo de TL
12	“Patients’ perceptions and experiences of venous leg ulceration and their attitudes to larval therapy: An in-depth qualitative study”	Dorothy McCaughan, Nicky Cullum, Joanne Dumville,	Health Expectations	2015	Inglés	Reino Unido	Ensayo clínico controlado aleatorio	Explorar las experiencias de los pacientes de úlceras venosas de las piernas y de la aceptabilidad de la terapia larval como tratamiento.	Estudio de casos de 18 personas de entre 29 y 93 años, con al menos una úlcera venosa localizada en extremidades inferiores, tratada con TL. Percepciones de los propios pacientes y de los familiares a cerca de la terapia antes y después de ser aplicada.
13	“Safety, effectiveness and economic aspects of	Jalal Arabloo, Serajaddin Grey,	Medical Journal of the Islamic Republic	2016	Inglés	Iran	Revisión bibliográfica	Revisar la seguridad, efectividad e implicación	Exposición sobre los efectos adversos encontrados en la práctica (seguridad),

	maggot debridement therapy for wound healing.”	Mohammadrez a Mobinizadeh, Alireza Olyaeemanes, Pejman Hamouzadeh, Kiumars Khamisabadi	of Iran					económica del uso de la terapia larval para la curación de heridas	la tasa de curación y el tiempo de curación (efectividad) y el coste de esta en comparación con otras terapias. Se encuentran resultados dispares.
14	“Maggot debridement therapy: the current perspectives”	Gurudutt Naik, Keith G Harding Welsh	Chronic Wound Care Management and Research	2017	Inglés	Reino Unido	Revisión de la literatura	Proporcionar una breve perspectiva sobre la evolución de la TL, y el contexto en el que se utiliza actualmente junto con la evidencia detrás de tales métodos.	Síntesis sobre la historia del uso de las larvas en el tratamiento de heridas, su utilización en la actualidad y su perspectiva de uso en el futuro.

15	"TIME management by medicinal larvae"	David I Pritchard, Václav Cеровský, Yamni Nigam, Samantha F Pickles, Gwendolyn Cazander, Peter H Nibbering, Anke Bültemann, Wilhelm Jung	International Wound Journal	2016	Inglés	Reino Unido	Revisión bibliográfica	Resumir los hallazgos de las investigaciones sobre los mecanismos de acción de la TL y los ubica en contexto con la preparación del lecho de la herida.	Descripción de la importancia de la preparación del lecho de la herida previa a la curación de esta, y el uso de la TL como partícipe en los elementos que componen el acrónimo TIME (Tejido, Control de infección, Humedad y Bordes de la herida)
16	"The efficacy of maggot debridement therapy - a review of comparative clinical trials"	Kian Zarchi, Gregor BE Jemec	International Wound Journal	2012	Inglés	Dinamarca	Artículo de revisión	Comparación de resultados entre distintos ensayos clínicos sobre la eficacia de la terapia larval.	Revisión y comparación de distintos estudios para determinar la eficacia de la TL, concluyendo con la mala calidad de estos y la necesidad de un mejor diseño de las investigaciones.

17	“Maggot therapy takes us back to the future of wound care: New and improved maggot therapy for the 21st century”	Ronald A. Sherman	Journal of Diabetes Science and Technology	2009	Inglés	Estados Unidos	Artículo de revisión	Examinar los avances de estudios relacionados con la aplicación de la terapia con larvas para el cuidado de heridas.	Este artículo realiza una recopilación de datos relevantes a cerca de la historia de la terapia larval y cómo actúa en el tratamiento de las heridas, especialmente en heridas de pie diabético y otras heridas que tienen problemas en el proceso normal de cicatrización. Además, añade unas pinceladas del potencial de esta terapia en el futuro.
18	“Larval therapy from antiquity to the present day: Mechanisms of action, clinical applications and future potential”	Iain S Whitaker, Christopher Twine, Michael J Whitaker, Mathew Welck,	Postgraduate Medical Journal	2007	Inglés	Reino Unido	Artículo de revisión	Resumir la historia de la terapia larval, desde su origen hasta la fecha.	Revisión y resumen sobre la historia de la terapia larval, incluyendo sus mecanismos de acción y la evidencia existente para su aplicación clínica, así como de las posibles direcciones

		Charles S Brown, Ahmed Shandall							que podría tomar en un futuro.
19	"Biosurgery the future of non healing wounds"	Hubert Arasiewicz, Benita Szubryt, Mariola Wylędowska-Kania	Polish Journal of Surgery	2010	Inglés	Polonia	Artículo de revisión	Aportar una comprensión práctica y teórica actual de la biocirugía.	Revisión sobre la historia, las acciones de las larvas sobre las heridas y su influencia en el proceso de curación de las mismas, indicaciones y contraindicaciones, formas de aplicación y coste aproximado.
20	"Effectiveness of Chronic Wound Debridement with the Use of Larvae of Lucilia Sericata"	Dariusz Bazalinski, Maria Kózka, Magdalena Karnas, Pawel Wiech	Journal of Clinical Medicine	2019	Inglés	Polonia	Revisión de la literatura	Evaluar la efectividad del uso de larvas de Lucilia sericata en heridas crónicas.	Una aproximación a lo que se refiere el concepto de terapia larval desde sus principios hasta la actualidad, las barreras que se encuentra su aplicación, su mecanismo de acción y las formas

									de uso.
21	"Maggot debridement therapy of infected ulcers: Patient and wound factors influencing outcome - A study on 101 patients with 117 wounds"	Pascal Steenvoorde, Cathrien E Jacobi, Louk Van Doorn, Jacques Oskam	Annals of the Royal College of Surgeons of England	2007	Inglés	Países Bajos	Estudio prospectivo	Estudio del uso de la terapia larval en 117 heridas infectadas y tejido necrótico en 101 pacientes.	Análisis de resultados en las heridas durante y tras el tratamiento con terapia larval. Evaluación de factores : cierre completo de la herida, desaparición de la infección y desbridamiento.
22	"Utilización de la terapia larval en heridas desvitalizadas: Revisión	Lucía Ballester Martínez, Elena Martínez Monleon, Nuria Serra	Enfermería Dermatológica	2016	Castellano	España	Revisión bibliográfica	Conocer el uso de la terapia larval como alternativa en el tratamiento de heridas	Búsqueda de información científica disponible sobre los mecanismos de acción de la terapia

	bibliográfica"	Perucho, Federico Palomar Llatas						necróticas.	larval que se resume en: función desbridante, acción antimicrobiana. La estimulación del tejido de granulación no es concluyente con la bibliografía actual.
23	"Clinical research on the bio-debridement effect of maggot therapy for treatment of chronically infected lesions"	Shou-yu Wang, Jiang-ning Wang, De-cheng Lv, Yun-peng Diao, Zhen Zhang	Orthopaedic Surgery	2010	Inglés	China	Estudio retrospectivo	Evaluar la eficacia del desbridamiento o mediante larvas para el tratamiento de lesiones que padecen infecciones crónicas.	Evalución de los efectos del desbridamiento biológico en pacientes con úlceras diabéticas y úlceras por presión tras lesión de la médula espinal, indicando además la preparación de las larvas, su uso y las indicaciones y complicaciones.
24	"Biosurgery : utility in chronic wounds"	Ali Korhan Sığ	Journal of Health Sciences and Medicine	2018	Inglés	Turquía	Artículo de revisión	Recopilar información sobre la eficacia en los mecanismos de acción de la	Búsqueda a través de la literatura donde se resumen las actividades que llevan a cabo las larvas sobre las

								TL.	heridas: desbridamiento, acción antimicrobiana, estimulación de la cicatrización y degradación de biopelículas.
26	“Revisión sobre el tratamiento de las heridas crónicas mediante larvas de mosca corónida verde”	Valentín Yuste Benavente, Murilo Silva Bueno, Javier Rodrigo Palacios, Alberto Agullo Domingo	Medicina Naturista	2011	Castellano	España	Búsqueda no sistemática	Inspección sobre el uso de larvas de mosca sobre las heridas crónicas que por diversas circunstancias no pueden recibir un tratamiento más convencional	Mecanismos de acción de las larvas, sus aplicaciones y la evidencia existente a favor de su uso
27	“Eficacia de la terapia larval en el tratamiento de heridas crónicas”	Pelayo Rodríguez González, Mario González Sarmiento	Nure Investigación	2016	Castellano	España	Revisión bibliográfica	Actualizar y valorar el uso de la terapia larval como tratamiento en heridas crónicas.	Recogida de resultados y comparación entre ellos en distintas bases de datos en relación a la eficacia de la TL: su capacidad de

									estimulación del tejido de granulación, su coste, y sus beneficios.
28	"Use of maggot debridement therapy in hospitalised patients in Germany"	Olga von Beckerath, Susanne Kanya, Gabor Gäbel, Knut Kröger, Benjamin Juntermanns	International Wound Journal	2019	Inglés	Alemania	Estudio de casos	Análisis del uso de MDT en pacientes hospitalizados en Alemania.	Estudio de casos del uso de terapia larval en pacientes hospitalizados en Alemania, durante un periodo de 6 años. Valoración de su eficacia, el aumento en su utilización, e indicaciones y contraindicaciones.
29	"New interest in maggot therapy"	Roger Collier	Canadian Medical Association journal	2010	Inglés	Canada	Artículo de revista	Resumen de las características de la terapia larval.	Recopilación de información en artículos y entrevistas con pacientes y médicos sobre el uso de la TL.
30	"What nurses need to know about the application of	Jackie Griffin	Journal of Community Nursing	2014	Inglés	Reino Unido	Artículo de revisión	Análisis del uso de la terapia larval en un entorno	Argumentación sobre la rentabilidad del uso de TL y su potencial para

	larval therapy”							comunitario.	disminuir los ingresos hospitalarios. Formas de uso, indicaciones, elección de los pacientes...
31	“The maggot therapy supply chain: a review of the literature and practice”	Frank Stadler	Medical and Veterinary Entomology	2019	Inglés	Australia	Revisión de la literatura	Recopilación de información sobre la cadena de suministro de la terapia larval.	Resumen y análisis crítico de los resultados de la revisión sobre la cadena de suministro de las larvas: producción, mantenimiento de las colonias, distribución y su aplicación práctica.
32	“Bioterapia: Uma Alternativa Eficiente Para O Tratamento De Lesões Cutâneas”	Daniele Lourinho Dallavecchia, Barbara Nascimento Proença, Valéria Magalhães de Aguiar Coelho	Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental (Online)	2011	Portugués	Brasil	Revisión de la literatura	Evaluar la eficacia y las indicaciones para el uso terapéutico de la terapia larval en lesiones cutáneas infectadas de diferentes	Recopilación y comparación de datos de diferentes fuentes bibliográficas sobre la acción de las larvas sobre las heridas, sus formas de uso y su coste-beneficio.

								etiologías.	
33	“Terapia larval aplicada a un caso clínico de úlcera necrosada en pierna”	Nuria Serra Perucho, Lucía Ballester Martínez, Elena Martínez Monleon, Federico Palomar Llatas	Enfermería Dermatológica	2016	Castellano	España	Estudio de casos	Describir el proceso de desbridamiento y posterior granulación de una úlcera con tejido desvitalizado en pierna aplicando terapia larval.	Se describe el procedimiento de la terapia larval, a través de un caso clínico de una úlcera en pierna con tejido necrosado, que en dos semanas, muestra tejido de granulación, continuando la cura con apósitos de ambiente húmedo.
34	“Experiencia de terapia larval en pacientes con úlceras crónicas”	Luis Figueroa, Fernando Uherek, Pedro Yusef, Liliana López, Jordana Flores	Parasitología Latinoamericana	2006	Castellano	Chile	Estudio de casos	Reproducir los resultados obtenidos con la terapia larval en otros países y la progresión de las heridas hacia la cicatrización en los pacientes tratados.	Estudio de casos de pacientes en un hospital de Chile, portadores de heridas crónicas. Problemas encontrados durante su utilización y resultados obtenidos.
35	“Maggot	Sylvia A.		2011	Inglés	Países	Revisión	Exponer la	Descripción general

	debridement therapy”	Stegeman, Pascal Steenvoorde				Bajos	de la literatura y estudio de un caso	terapia larval a lo largo de la historia y evaluar su efectividad en el caso de un paciente.	de la historia de la terapia de desbridamiento mediante larvas, así como la discusión de un caso.
36	“A randomized controlled trial of larval therapy for the debridement of leg ulcers: Results of a multicenter, randomized, controlled, open, observer blind, parallel group study”	Elizabeth Mudge, Patricia Price, Walkley Neal, Keith G. Harding	Wound Repair and Regeneration	2014	Inglés	Reino Unido	Ensayo clínico aleatorio, multicéntrico, controlado, paralelo y de observador ciego	Comparar la efectividad clínica de la TL con una técnica de desbridamiento estándar (hidrogel)	Comparación de ambas técnicas en base al tiempo necesario para el desbridamiento en úlceras venosas o mixtas en extremidades inferiores.
38	“Maggot debridement therapy in chronic wound care”	Dominic CW, Chan Daniel HF, Fong June YY, Leung NG Patil,	Hong Kong Medical Journal	2007	Inglés	China	Revisión de la literatura	Revisar la evidencia actual sobre el mecanismo de acción y las aplicaciones clínicas de la terapia de desbridamiento	Recopilación de información sobre la terapia larval: acciones (desbridamiento, desinfección, estimulación de la curación), así como de sus indicaciones,

		Gilberto KK Leung						o larval	contraindicaciones, efectos adversos y coste-efectividad.
39	"Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): Randomised controlled trial"	Jo C Dumville, Gill Worthy, J Martin Bland, Nicky Cullum, Christopher Dowson, Cynthia Iglesias, Marta O Soares, David J Torgerson	British Medical Journal (Online)	2009	Inglés	Reino Unido	Ensayo clínico aleatorio controlado	Comparar la efectividad clínica de la terapia larval con una técnica de desbridamiento o estándar (hidrogel) en úlceras de piernas con tejido esfacelado o necrótico.	Exposición y comparación de los resultados de la aplicación de terapia larval, con larvas en forma libre (94 pacientes) y confinadas (86 pacientes), e hidrogel (87 pacientes) en heridas, valorando la tasa de curación, la capacidad de desbridamiento y la carga bacteriana entre otros factores.
42	"Maggot therapy for wound debridement: A randomized multicenter trial"	Kristina Opletalova, Xavier Blaizot, Bénédicte Mourgeon, Yannick	Archives of Dermatology	2012	Inglés	Francia	Ensayo clínico aleatorio, de tres fases, multicéntrico, prospectivo, con	Estudiar la eficacia de las larvas confinadas (o en bolsa) en el desbridamiento de heridas en	Comparación entre la actividad de la terapia larval frente a un grupo control (desbridamiento quirúrgico, e hidrogel). Exposición de resultados:

		Chêne, Christian Creveuil, Patrick Combemale, Anne-Laure Laplaud, Ingrid Sohyer- Lebreuilly, Anne Dompmartin					evaluador ciego	comparación con el tratamiento convencional.	capacidad de desbridamiento, progreso en la curación de la herida y presencia de infección, entre otros.
43	"Maggot debridement therapy in the treatment of complex diabetic wounds"	Michelle L. Marineau, Mark T. Herrington, Karen M. Swenor, Lawrence J. Eron	Hawaii Medical Journal	2011	Inglés	Estados Unidos	Estudio prospectiv o, aleatoriza do.	Reportar una serie de casos de pacientes tratados con TL, para estimular un mayor estudio y uso en este estado (Hawai).	Exposición de resultados de pacientes con distintas comorbilidades, tratados con larvas en su formato libre, en heridas complicadas, así como los efectos adversos encontrados.
44	"Use of maggot	Marilia A.R.Q.	Indian Journal of	2015	Inglés	Brasil	Estudio de	Documentar la eficacia de la	Caso de una paciente de 74

	therapy for treating a diabetic foot ulcer colonized by multidrug resistant bacteria in Brazil"	Pinheiro, Julianny B. Ferraz, Miguel A.A. Junior, Andrew D. Moura, Maria E.S.M. da Costa, Fagner J.M.D. Costa, Valter F.A. Neto, Renato M. Neto, Renata A. Gama	Medical Research				casos	TL en el tratamiento de la úlcera del pie diabético infectada con microorganismos multirresistentes.	años, con una úlcera de pie diabético de 3 años de evolución a la que se le aplica TL, siendo documentado el proceso de preparación de las larvas y sus efectos sobre la herida.
45	"Maggots in the management of ulcer care"	Shawnee Munro, Abubakar Hadid, Muhammad Javaid Hameed Rahmani	British Medical Journal	2017	Inglés	Reino Unido	Reporte de un caso	Exponer la eficacia de la TL en un caso concreto.	Caso clínico de un hombre de avanzada edad, con varias comorbilidades y una úlcera como consecuencia de patología vascular en la extremidad inferior derecha. Uso de TL y

									resultados aparentes.
46	"Maggot therapy for chronic ulcer: A retrospective cohort and a meta-analysis"	Chumpon Wilasrusmee, Mongkol Marjareonrung, Suwannee Eamkong, John Attia, Napaphat Poprom, Sopon Jirasisrithum, Ammarin Thakkinstian	Asian Journal of Surgery	2014	Inglés	Tailandia	Estudio de cohorte retrospectivo y meta-análisis	Evaluar los efectos de la terapia larval en comparación con otras terapias convencionales (hidrogel).	Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con úlceras del pie diabético que fueron tratados con TL y otros con terapia convencional, y la agrupación posterior de los resultados con otros estudios de cohorte encontrados.
47	"Cost-effectiveness analysis of larval therapy for leg ulcers"	Marta O Soares, Cynthia P Iglesias, J Martin Bland, Nicky Cullum,	British Medical Journal	2009	Inglés	Reino Unido	Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado	Evaluar la rentabilidad de la terapia larval en comparación con el hidrogel en el tratamiento de	Comparación del coste-efectividad del uso de terapia larval (por una parte en su forma libre, y por otra en su formato confinado) y el

		Jo C Dumville, E Andrea Nelson, David J Torgerson, Gill Worthy					do, abierto	úlceras en extremidades inferiores.	hidrogel.
--	--	---	--	--	--	--	-------------	---	-----------